

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Kombinationstherapie mit Metformin, wenn diese Behandlung alleine, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis.....	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	42
4.2.1 Fragestellung	42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	45
4.2.3 Informationsbeschaffung	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	50
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	77
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	99
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	101
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	102
4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT	106
4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT	118
4.3.1.3.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	118

4.3.1.3.1.3.2	Hypoglykämien – RCT.....	129
4.3.1.3.1.3.3	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT	146
4.3.1.3.1.4	Stationäre Behandlungen– RCT	154
4.3.1.3.1.5	Weitere Folgekomplikationen – RCT.....	164
4.3.1.3.1.6	Gewichtsveränderung – RCT	183
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)– RCT	190
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse– RCT.....	203
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	217
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität – RCT.....	221
4.3.1.3.2.2	Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT	224
4.3.1.3.2.3	Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT	237
4.3.1.3.2.3.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)– RCT.....	237
4.3.1.3.2.3.2	Hypoglykämien – RCT.....	253
4.3.1.3.2.3.3	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT	268
4.3.1.3.2.4	Stationäre Behandlungen – RCT	279
4.3.1.3.2.5	Weitere Folgekomplikationen – RCT.....	291
4.3.1.3.2.6	Gewichtsveränderung – RCT	326
4.3.1.3.2.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	340
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	360
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	375
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	375
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	375
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	376
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	376
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	376
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	379
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	379
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	379
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	379
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	380
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	380
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	381
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	381
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	382
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	382
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	382
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	382
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	383
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	383
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	383
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	383

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	386
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	412
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	412
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	412
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	413
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	413
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	413
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	414
4.7	Referenzliste.....	416
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		427
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		431
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		433
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		434
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		465
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		500

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	22
Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene	35
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff	41
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	48
Tabelle 4-5: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien	59
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studien- und Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studien- und Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fortsetzung	90
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung	100
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtmortalität	102
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	104
Tabelle 4-20: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität	106

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-22: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002)	108
Tabelle 4-23: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	110
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	118
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (D1680C00001, D1680L00002)	121
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)	122
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002)	125
Tabelle 4-29: Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (D1680C00001)	128
Tabelle 4-30: Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (D1680L00002)	128
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Hypoglykämien	130
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-33: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)	135
Tabelle 4-34: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)	137
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)	139
Tabelle 4-36: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien	146
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-38: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit einem HbA1c <7,5% zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)	150

Tabelle 4-40: Operationalisierung von stationäre Behandlungen	154
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für stationäre Behandlungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-42: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	156
Tabelle 4-43: Ergebnisse für stationäre Aufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	162
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	163
Tabelle 4-45: Operationalisierung von weitere Folgekomplikationen.....	165
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für weitere Folgekomplikationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-47: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	167
Tabelle 4-48: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	175
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	177
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	183
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003).....	186
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gewichtsreduktion (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003).....	188
Tabelle 4-54: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	191
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-56: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 Studienpopulation)	193
Tabelle 4-57: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 ZP zVT).....	196
Tabelle 4-58: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003).....	199
Tabelle 4-59: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	203
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003).....	206

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)	209
Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	213
Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für Gesamtmortalität (D1680C00003)	222
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	223
Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (D1680C00001)	224
Tabelle 4-67: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)	225
Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (D1680L00002)	225
Tabelle 4-69: p-Werte der Interaktionstests für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität (D1680C00003)	227
Tabelle 4-70: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	230
Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (D1680C00001)	237
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)	238
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001) ..	240
Tabelle 4-74: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (D1680L00002) ...	241
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)	242
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)	242
Tabelle 4-77: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680C00003)	243
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	246
Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00001)	253
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)	255
Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680L00002)	257
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)	258
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00003)	259

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	263
Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680C00001).....	268
Tabelle 4-86: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)	269
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680L00002)	269
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)	270
Tabelle 4-89: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)	271
Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680C00003).....	272
Tabelle 4-91: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	275
Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für stationäre Behandlungen (D1680C00003) .	280
Tabelle 4-93: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	285
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Anteil an hospitalisierten Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	288
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	290
Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für weitere Folgekomplikationen (D1680C00003).....	292
Tabelle 4-97: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	302
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	309
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Änderung der Albuminurie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	316
Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00001)	326
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)	327
Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680L00002)	328
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002).....	329
Tabelle 4-104: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00003)	330
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	333

Tabelle 4-106: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00001).....	340
Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)	341
Tabelle 4-108: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (D1680C00001)	343
Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)	344
Tabelle 4-110: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680L00002) 345	
Tabelle 4-111: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002).....	346
Tabelle 4-112: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (D1680L00002).....	347
Tabelle 4-113: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)	348
Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00003).....	349
Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	351
Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (D1680C00003)	353
Tabelle 4-117: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	357
Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	376
Tabelle 4-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	377
Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	377
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	378
Tabelle 4-122: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	378
Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	380
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	380
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	381
Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	382
Tabelle 4-127: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	406
Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	412

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00001.....	466
Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00002.....	476
Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00003.....	484
Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00001	501
Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00002.....	509
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003 Studienpopulation	517
Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003 ZP zVT.....	529

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	105
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	105
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	111
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	112
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	112
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	113
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	113
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	114
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	114
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	115
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	115
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	116
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	116
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	117
Abbildung 16: HbA1c-Kurvenverlauf in Studie D1680C00001, Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid	126
Abbildung 17: HbA1c-Kurvenverlauf in Studie D1680L00002, Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid.....	127
Abbildung 18: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001)	142
Abbildung 19: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002)	143

Abbildung 20: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL, kumulativ im Zeitverlauf - Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001).....	144
Abbildung 21: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL, kumulativ im Zeitverlauf - Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002)	145
Abbildung 22: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (Zu Woche 18 war bzgl. der HbA1c-Senkung das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt) (D1680C00001).	152
Abbildung 23: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (Zu Woche 24 und zu Woche 52 war bzgl. der HbA1c-Senkung das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt) (D1680L00002).....	153
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).....	157
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	158
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).....	158
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	159
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).....	159
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	160
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	160
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	161
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	169
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	169
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	170
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	170
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	171

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	171
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	172
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	172
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	173
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	173
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	174
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	174
Abbildung 44: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie D1680C00001.	475
Abbildung 45: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie D1680L00002.	483
Abbildung 46: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie D1680C00003.	499

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CV	Kardiovaskulär
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate, glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
EuroQol	European Quality of Life Group
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Modelle mit festen Effekten
FPG	Fasting plasma glucose, Nüchternplasmaglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP	Glucagon-like peptide
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HOMA	Homeostatic model assessment
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat

Abkürzung	Bedeutung
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niederer Dichte
LOCF	Last observation carried forward
MACE	Major adverse cardiac events
mITT	modified Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NIDDM	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PJ	Patientenjahre
PP	Per Protocol
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RevMan	Review Manager
RR	Relatives Risiko
SAVOR-TIMI	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Glucose Co-Transporter 2
SHIELD	Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Standard of Care, Behandlungsstandard
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	Bedeutung
SU	Sulfonylharnstoffe
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
UK	United Kingdom, Vereinigtes Königreich
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
XR	Extended release (verlängerte Wirkstofffreisetzung)
ZP	Zielpopulation
ZP zVT	Zielpopulation zVT
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Kodierung A des vorliegenden Dossiers stellt den medizinischen Zusatznutzen von Onglyza® in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff, dar.

Die Fragestellung lautet:

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

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 1. Oktober 2013 Onglyza® einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bestätigt, diesen Beschluss jedoch befristet. Die Befristung begründete der G-BA damit, dass ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin zum damaligen Zeitpunkt fehlten. Diese Art der Langzeitdaten sei aber aufgrund der Chronizität der Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten notwendig, um einen unbefristeten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Hierzu sollten nach Ablauf der Befristung in einem neuen Verfahren die neuen Daten aus einer Langzeitsicherheitsstudie (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction, SAVOR-TIMI 53) von AstraZeneca herangezogen werden. Der G-BA führte während eines Beratungsgesprächs weiterhin aus, dass die Daten dieser Langzeitsicherheitsstudie im vorliegenden Dossier erwartet werden. In der Neueinreichung des Dossiers für Onglyza® soll folglich insbesondere auf Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil eingegangen werden, die mit der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) nun vorliegen.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation haben sich folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden für die Zusatznutzenbewertung von Onglyza®, soweit vorhanden, berücksichtigt:

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie)
 - Progressive Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
 - Hyperosmolare Komata
 - Fortschreiten der Erkrankung / Therapieversagen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)
- Glykiertes Hämoglobin (HbA1c)¹
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

¹ Surrogatendpunkt

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

Datenquellen

Zur Identifizierung aller verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Onglyza® und der nach Auffassung des G-BA zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zu bewertenden Indikation, wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Daten von drei kontrollierten doppelblinden RCT herangezogen (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003).

Für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden die Daten der vorliegenden Studienberichte sowie daraus berechnete Post-hoc-Analysen für die Zielpopulation (ZP) verwendet, welche jeweils der Studienpopulation entspricht.

Weiterhin konnte die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Sicherheitsendpunktstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) als relevant identifiziert werden. Diese Studie verglich eine Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit dem aktuellen und stadienadaptierten Behandlungsstandard (Standard of Care, SOC) mit SOC+Placebo bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko. Die Patienten konnten behandlungsnaiv oder mit Antidiabetika vorbehandelt sein, mit Ausnahme einer vorangegangenen inkretinbasierten Therapie. Es erfolgte eine Randomisierung zu Saxagliptin oder Placebo. Alle Patienten, die nicht ausreichend kontrolliert waren, konnten über den gesamten Studienverlauf zusätzlich weitere antidiabetische Therapien erhalten sowie nach Ermessen des behandelnden Arztes die Background-Therapie patientenindividuell angepasst werden. Allerdings waren keine weiteren inkretinbasierten Therapien erlaubt.

In die Studie wurden somit auch Patienten eingeschlossen, die ausschließlich mit Metformin vorbehandelt waren. Im Zuge der Randomisierung konnten diese Patienten als Add-on-Medikation Saxagliptin erhalten. Aus diesem Grund ist die Studie D1680C00003 geeignet, für das vorliegende Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen nachzuweisen. Mit Metformin vorthapierte Patienten, welche zu Placebo randomisiert wurden, und bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle im Verlauf der Studie zusätzlich Sulfonylharnstoffe erhielten, wurden mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff behandelt. Somit erlaubt die Studie D1680C00003 einen Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Sulfonylharnstoff. Die Studie wurde daher in die Bewertung eingeschlossen. Auch für diese Studie wurden die Daten des vorliegenden Studienberichts sowie daraus berechnete Post-hoc-Analysen verwendet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden für die Studie D1680C00003 die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation sowie für die Zielpopulation zVT dargestellt.

Die Zielpopulation zVT enthielt Patienten, die ausschließlich mit Metformin vorbehandelt waren und keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Im Interventionsarm wurden in dieser Auswertungspopulation nur Patienten berücksichtigt, die zu Saxagliptin randomisiert wurden und im weiteren Verlauf der Studie keine Sulfonylharnstoffe erhalten hatten. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert das Szenario der direkten Randomisierung zu Sulfonylharnstoff. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Onglyza® in Kombination mit Metformin ein direkter Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin (als Teil einer SOC-Behandlung, die keine Sulfonylharnstoffe beinhaltet) und Metformin+Placebo+Sulfonylharnstoff (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor beinhaltet).

Die Identifizierung der herangezogenen Studien erfolgte über unternehmenseigene Informationsquellen und über die gemäß Dossiervorlage durchzuführenden Recherchen. Es wurde sowohl eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) als auch eine Studienregistersuche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Saxagliptin gemäß der für die vorliegende Teilindikation (Kodierung A) formulierten Fragestellung sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten ¹ mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes Typen und behandlungsnaive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention ²	Kombinationsbehandlung mit Onglyza® (2,5 oder 5 mg einmal täglich) und	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie ²	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff ³	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin ¹ Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <45 mL/min, Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min, die mehr als 1000 mg Metformin erhalten haben, und Patienten, deren Onglyza® Dosierung aufgrund einer Nierenfunktionsstörung nicht der Fachinformation entsprechen, werden ausgeschlossen. ² Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation eingenommen werden ³ Glimepirid, Glibenclamid (engl. Glyburide), Glipizid		

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens und zur Darstellung des Nutzens relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt im Rahmen des vorliegenden Dossiers anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den vorliegenden Quellen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß den Vorgaben der Dossievorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Auf Studienebene werden insbesondere Aspekte wie Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppeneinteilung, Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes und

ergebnisgesteuerte Berichterstattung extrahiert. Auf Endpunktebene werden die Verzerrungsaspekte Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie Behandlung fehlender Werte und Drop-outs berücksichtigt.

Für randomisierte Studien wird gemäß Verfahrensordnung das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Mit Ausnahme des HbA1c-Wertes (Parameter, der nur in Kombination mit Hypoglykämien berücksichtigt wird) wird jeder der in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des Odds Ratios (OR), des relativen Risikos (RR) und der absoluten Risikoreduktion (ARR) zusammengefasst. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wird (Nullzelle), wird für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert.

Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwertdifferenzen (MWD) berechnet.

Für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis werden Hazard Ratios (HR) aus adjustierten Cox-Regressionen als Effektschätzer dargestellt. Im Falle von null Ereignissen in einer Gruppe ist das HR nicht berechenbar. Da das Cox-Regressionsmodell inkl. Berechnung des HR für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis die primäre präspezifizierte Analysemethoden darstellt, wird im Falle von nicht berechenbaren HR auf die Berechnung von anderen Effektmaßen verzichtet und es erfolgt eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden neben den primären Analysen auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen (Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre für Studie D1680C00001 und D1680C00003, <75 Jahre vs. ≥75 Jahre für Studie D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Länder bzw. Regionen, HbA1c-Ausgangswert (<7% vs. ≥7% für Studie D1680C00001, <8% vs. ≥8% für Studie D1680L00002 und <7,5% vs. ≥7,5% für Studie D1680C00003) und präspezifizierte

Subgruppen je Studie) werden mittels Stratifikation und eines Interaktionstests bewertet. Diese werden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Zentrum werden die Subgruppenanalysen nicht auf Zentrenebene durchgeführt.

Ein p-Wert $<0,2$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Lag der p-Wert unter 0,05, so konnte von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zusatznutzen von Onglyza® als Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff)

Die in der folgenden Beschreibung des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation (Zielpopulation) umfasst diejenigen Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Die Zielpopulation schließt Patienten, die nicht entsprechend der Fachinformationen zu Onglyza® oder Metformin behandelt wurden, aus der Analyse aus.

Die Ergebnisse für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 beziehen sich jeweils unmittelbar auf diese Zielpopulation und werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Onglyza® in Kombination mit Metformin herangezogen. Da diese Studien sowohl mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch mit der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden, sind sie für einen direkten Vergleich geeignet.

Die große, internationale, randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) wurde im Jahr 2010 initiiert und 2013 abgeschlossen. Die Studienergebnisse wurden im Rahmen mehrerer Publikationen veröffentlicht. Ziel der Studie war es, den substanzspezifischen Einfluss von Saxagliptin auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, unabhängig von der HbA1c-Reduktion, zu erfassen. Das Studiendesign war so angelegt, dass eine optimale Versorgung aller Patienten im Sinne einer adäquaten Blutzuckerkontrolle gegeben war. Die Studie war daher nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen. Vielmehr sollte die Langzeitsicherheit einer patientenindividuellen SOC-Behandlung mit Saxagliptin gegenüber einer solchen Therapie ohne Saxagliptin untersucht werden. Die neuen Daten der Studie D1680C00003 zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin werden im vorliegenden Dossier dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens

herangezogen, um die Befristungsgründe der ersten, positiven Bewertung zu adressieren und auszuräumen sowie den vom G-BA bereits zugesprochenen Zusatznutzen zu bestärken.

Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Studie D1680C00003 wird nur die Zielpopulation zVT herangezogen. Dieses Vorgehen erfüllt die Vorgaben des G-BA für die Darstellung eines Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff. Unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen lässt diese Analyse deshalb die Beurteilung des Zusatznutzens von Saxagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff zu. Dem Verzerrungspotenzial dieses nicht-randomisierten Vergleichs wurde Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet wurden.

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 bietet die größte Evidenz zum generellen Sicherheitsprofil und insbesondere zur kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin. Die Daten der Studienpopulation dienen dazu, die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse für die Zielpopulation zVT in den Kontext der Gesamtstudie zu stellen.

Betrachtung der Gesamtmortalität

Studien D1680C00001 und D1680L00002

In den Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden die Todesfälle als unerwünschte Ereignisse berichtet und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse erhoben. Die Gesamtmortalität wurde nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Gesamtpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) war zwar kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen identifizierbar. Jedoch zeigte sich in der Zielpopulation zVT ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe mit einem HR [95%-Konfidenzintervall (KI)] von 0,17 [0,07;0,49] für die Gesamtmortalität. Die Gesamtmortalität war also unter einer Metformin+Saxagliptin-Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant verringert.

Gesamtbeurteilung der Gesamtmortalität

Eine Verlängerung des Lebens ist für den Patienten der wichtigste Parameter überhaupt und herausragendes Therapieziel jeder medizinischen Behandlung. Aus der Verringerung der Gesamtmortalität durch die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin ergibt sich daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, sodass sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Metformin ableiten lässt.

Betrachtung von kardio-/zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität*Studien D1680C00001 und D1680L00002*

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 waren nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in den Sicherheitsendpunkten zu zeigen. Darüber hinaus war die Anzahl der im Rahmen der Sicherheitsevaluation aufgetretenen kardialen Ereignisse in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 gering und ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Zur Beschreibung des Zusatznutzens bezüglich dieser Sicherheitsendpunkte werden daher primär die Ergebnisse zur kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität der Studie D1680C00003 betrachtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall war der primäre Endpunkt der Studie D1680C00003. In der Studienpopulation unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen in diesem Endpunkt sowie in dessen Einzelkomponenten nicht. Diese Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin kein substanzeigenes kardiovaskuläres Risiko birgt und bestätigen die kardiovaskuläre Sicherheit von Onglyza®.

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigte sich für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,15 [0,05;0,66]). Für den kombinierten Endpunkt und für die Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt und den Endpunkt alle Myokardinfarkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall und den Endpunkt alle Schlaganfälle konnte aufgrund fehlender Ereignisse in der Vergleichsgruppe kein Hazard Ratio berechnet werden.

Es zeigt sich somit in der Zielpopulation zVT ein Vorteil innerhalb des Komplexes der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität.

Gesamtbeurteilung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität

Die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Aus der Vermeidung des kardiovaskulären Todes durch die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Metformin.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Für den Endpunkt Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien sind die Studien D1680C00001 und D1680L00002 stärker zu gewichten als die Studie D1680C00003, da die Studie D1680C00003 als Sicherheitsendpunktstudie nicht darauf ausgelegt war, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen.

Studie D1680C00001

Bei dem Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid in der Studie D1680C00001 lag hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle keine Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsgruppen vor. Jedoch gab es in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien (OR [95%-KI] für bestätigte symptomatische Hypoglykämien: 0,01 [0,00;0,21] nach 52 Wochen, 0,01 [0,00;0,19] nach 104 Wochen). Somit zeigte die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien einen Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin.

Außerdem zeigte die Studie D1680C00001, dass Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Glipizid besser in der Lage war, den HbA1c-Wert unter 7,5% abzusenken, ohne gleichzeitig Hypoglykämien zu induzieren. Sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI] 52 Wochen: 2,46 [1,53;3,95] respektive 104 Wochen: 11,67 [3,73;36,52]).

Der Verlauf der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien zeigte, dass die erhöhte Hypoglykämierate in der Metformin+Glipizid-Gruppe nicht auf die zeitweise stärkere Blutzuckersenkung unter dieser Behandlung zurückzuführen ist.

Damit ergibt sich aus der gemeinsamen Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien in der Studie D1680C00001 ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 zeigte die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (OR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,18]) einen Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin.

Bezüglich des Anteils an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien gezeigt haben, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Therapieoptionen.

Der Verlauf der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien zeigt, dass die erhöhte Hypoglykämierate in der Metformin+Glimepirid-Gruppe nicht auf die zeitweise stärkere Blutzuckersenkung unter dieser Behandlung zurückzuführen ist.

Damit ergibt sich auch aus der Studie D1680L00002 für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Glimepirid.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigte sich zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien sowie bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien. Dies bedeutet, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden durch eine Behandlung mit Metformin+Saxagliptin erkennbar ist.

Für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien kann anhand der Studie D1680C00003 weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin abgeleitet werden.

Gesamtbeurteilung der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) nennt als wichtiges Therapieziel die Erlangung einer adäquaten Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien. Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich. Deren Vermeidung stellt somit eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen dar. Onglyza® wurde auf Basis der Studien D1680C00001 und D1680L00002 vom G-BA bereits ein Zusatznutzen aufgrund der Vermeidung von Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckersenkung zugesprochen.

Dieser Zusatznutzen wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Die Vermeidung von Hypoglykämien stellt eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen dar. Gemessen an dem Ziel, eine adäquate Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung zu erreichen, ergibt sich für Onglyza® in Kombination mit Metformin unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus allen Studien (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) insgesamt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Betrachtung von stationären Behandlungen*Studien D1680C00001 und D1680L00002*

Der Endpunkt stationäre Behandlungen wurde in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) zeigte hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation oder Hypoglykämie keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Gesamtzahl an hospitalisierten Patienten lag in der Studienpopulation ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Auch die Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte sowie die mittlere Dauer der stationären Aufenthalte waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

In der Studie D1680C00003 wurde für eine der Komponenten des sekundären zusammengesetzten Endpunkts stationäre Aufnahme wegen Herzinsuffizienz ein Ungleichgewicht zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen mit einer nominalen statistischen Signifikanz zuungunsten von Saxagliptin gefunden (HR [95%-KI]: 1,27 [1,07;1,51], $p=0,007$).

Primärer und sekundärer zusammengesetzter Endpunkt sowie der Endpunkt Gesamtmortalität waren bei Studienteilnehmern, bei denen zu Beginn der Studie eine Herzinsuffizienz vorgelegen hatte, ausgewogen. Das deutet darauf hin, dass es für Studienteilnehmer mit einer bestehenden Herzinsuffizienz keine gegenüber der Studienpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) insgesamt unterschiedlichen Behandlungseffekte gab. Studienpatienten, die wegen einer Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden, wiesen unabhängig von der Randomisierung zu Placebo oder Saxagliptin gemeinsame Merkmale auf. Ob ein besonderes Risiko für eine stationäre Aufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz vorlag, ließ sich ungeachtet der Behandlungsgruppe anhand weniger bekannter Risikofaktoren vorhersagen. Dies waren vor allem eine Herzinsuffizienz in der Anamnese und eine eingeschränkte Nierenfunktion, beides Faktoren, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz gesichert ist. Sofern keiner dieser Faktoren vorlag, unterliegen die Patienten keinem erhöhten Risiko einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Es konnten keine klinisch relevanten Faktoren identifiziert werden, die für ein erhöhtes Risiko (d. h. ein erhöhtes Hazard Ratio) unter Behandlung mit Saxagliptin prädiktiv sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53), die auch Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren einschloss, zwar unter Saxagliptin eine erhöhte Rate von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz beobachtet wurde. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass von einem kausalen Zusammenhang auszugehen ist, zumal die Daten durch die Auswertung einer größeren Patientenpopulation nicht gestützt werden.

Außerhalb der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) wurde weder in präklinischen oder klinischen Studien noch im Rahmen des üblichen Pharmakovigilanzsystems ein Signal für Herzinsuffizienz beobachtet. Eine gepoolte Analyse von 20 aktiv- oder placebokontrollierten Studien der Phasen II und III mit 9156 Patienten, von denen 5701 mit Saxagliptin und 3455 mit Placebo oder einem aktiven Komparator behandelt wurden, zeigte kein erhöhtes Risiko für „Herzversagen“ unter Saxagliptin. Eine retrospektive nicht interventionelle Propensity Score Matching Studie auf der Grundlage von US-amerikanischen Versicherungsdaten kam zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen der stationären Aufnahme wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor gegenüber einem Sulfonylharnstoff gab. Ebenso wenig gab es einen Zusammenhang zwischen der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Sitagliptin. Eine andere kürzlich veröffentlichte Studie – "Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs" – führte zu dem Schluss, dass bei den Verwendern von Saxagliptin oder Sitagliptin kein höheres

Risiko für Herzinsuffizienz beobachtet wurde als für ausgewählte andere antihyperglykämische Wirkstoffe.

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 traten bei den mit Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff behandelten Patienten keine Ereignisse bei den stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden konnte.

Die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigte für die stationären Behandlungen aufgrund instabiler Angina pectoris keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei den Hospitalisierungen zur koronaren Revaskularisation und aufgrund von Hypoglykämie traten keine Ereignisse bei den mit Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff behandelten Patienten auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden konnte. Bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten und der Dauer des stationären Aufenthalts unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant bzw. nicht klinisch relevant.

Gesamtbeurteilung der Betrachtung von stationären Behandlungen

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt stationäre Behandlungen weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin ableiten.

Betrachtung weiterer Folgekomplikationen

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Der Endpunkt weitere Folgekomplikationen wurde in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 war die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, signifikant länger für Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,65 [0,57;0,74]). Dies entspricht einem langsameren Fortschreiten der Erkrankung und ist für den Patienten auch deshalb relevant, da Einschränkungen in der Lebensqualität und Stigmatisierung vermieden werden.

In der Zielpopulation zVT zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauerte, ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,24 [0,10;0,69]).

Die Studienpopulation ergab für die Veränderung der Albuminurie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die übrigen Folgekomplikationen zeigten sich keine statistisch signifikanten bzw. keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Albuminurie ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Dies kann unbehandelt bis zum kompletten Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer für den Patienten sehr belastenden Dialysebehandlung führen. Des

Weiteren ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion auch ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

In der Zielpopulation zVT der Studie D168C00003 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation, der Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut, der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten und der Änderung der Albuminurie. Für die Folgekomplikationen Zeit bis zur ersten Amputation, Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis und Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation lagen in der Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff-Gruppe keine Ereignisse vor, weshalb eine Berechnung des Hazard Ratios nicht möglich war

Gesamtbeurteilung der weiteren Folgekomplikationen

Ein Fortschreiten der Erkrankung erhöht das diabetesbedingte Risiko für makro- und mikroangiopathische Folgekomplikationen. Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine große Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Die Verlängerung der Zeit bis zu einer Insulinbehandlung stellt eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar.

Insgesamt lässt sich für die weiteren Folgekomplikationen somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Folgekomplikation Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauerte) ableiten.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 hatten statistisch signifikant mehr Patienten in der Metformin+Glipizid-Gruppe als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen eine Gewichtszunahme von mehr als 5% im Vergleich zum Ausgangsgewicht (OR [95%-KI]: 0,25 [0,16;0,38] bzw. 0,25 [0,17;0,37]). Zusätzlich hatten statistisch signifikant mehr Patienten eine Gewichtsabnahme von mehr als 5% unter Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen (OR [95%-KI]: 3,87 [2,55;5,88] bzw. 3,33 [2,31;4,80]). Dadurch ergibt sich eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Symptomen bzw. Nebenwirkungen.

Die anhaltende Gewichtsreduktion unterstützt das Erreichen eines wichtigen Therapieziels in der Diabetesbehandlung. Durch die bedeutsame Vermeidung relevanter Gewichtszunahmen (>5%) ergibt sich aus der Studie D1680C00001 für Onglyza® in Kombination mit Metformin ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Gewichtszunahme von über 5% (OR [95%-KI]: 0,36 [0,18;0,71]) sowie der Gewichtsreduktion von über 5% (OR [95%-KI]: 2,63 [1,29;5,37]) zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glimepirid.

Damit lässt sich aus den Ergebnissen der Studie D1680L00002 hinsichtlich der Gewichtsveränderung ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen für Onglyza® in Kombination mit Metformin ableiten.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigte sich zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC hinsichtlich der Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ (OR [95%-KI]: 0,90 [0,81;0,99]). Ansonsten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gewichtsveränderung von über 5% des Ausgangsgewichts.

Auch in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gewichtsveränderung von über 5% des Ausgangsgewichts.

Somit kann aus den Ergebnissen der Studie D1680C00003 zur Gewichtsveränderung weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin abgeleitet werden.

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 eine anhaltende Gewichtsreduktion unter der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin und damit die bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Reduktion des Körpergewichts stellt ein wichtiges Ziel der Therapie des Typ-2-Diabetes dar. Eine Gewichtsreduktion um rund 5% wird auch vom Patienten direkt wahrgenommen und kann sich auf den psychischen Zustand des Patienten positiv auswirken. Daher handelt es sich hierbei um eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Die Vermeidung einer Gewichtszunahme, die häufig die Folge einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist, stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Daraus ergibt sich hinsichtlich der Gewichtsveränderung ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff. Auch die aktuelle Leitlinie der Deutschen Adipositas Gesellschaft empfiehlt Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bei unzureichender glykämischer Kontrolle (HbA1c-Zielbereich 6,5-7,5%) unter Metformin keine Therapie mit Sulfonylharnstoffen/Gliniden.

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D)*Studien D1680C00001 und D1680L00002*

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Weder für die Studienpopulation noch für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 gab es klinisch relevante Behandlungsunterschiede bezüglich der visuellen Analogskala (VAS) des Gesundheitsfragebogens der European Quality of Life Group (EuroQol) 5 dimensions (EQ-5D VAS).

Gesamtbeurteilung gesundheitsbezogene Lebensqualität

Somit kann für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin abgeleitet werden.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse*Studien D1680C00001 und D1680L00002*

Für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen ergibt sich in der Studie D1680C00001 nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,74 [0,56;0,98]). Nach 104 Wochen war der Behandlungsunterschied für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignisse jedoch nicht statistisch signifikant. Die beiden Gruppen in der Studie D1680C00001 unterschieden sich nach 52 Wochen und 104 Wochen nicht statistisch signifikant bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergab sich zu Woche 104 ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin bezüglich der Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 3,75 [1,04;13,55]).

In der Studie D1680L00002 unterschieden sich die beiden Gruppen nach 52 Wochen und 104 Wochen nicht statistisch signifikant bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, bezüglich des Studienabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse und bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse.

Aus den Studien D1680C00001 und D1680L00002 kann somit weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin abgeleitet werden.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede der Gruppen in Bezug auf die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen,

Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Zudem gab es in der Studienpopulation keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Pankreatitis-Fälle und im Speziellen der akuten Pankreatitis.

In der Zielpopulation zVT ergab sich für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe gegenüber der Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,32 [0,12;0,82]) und der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,90]). In Bezug auf die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Darüber hinaus lag ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auffälligkeiten der Leber zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 0,17 [0,04;0,80]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) wurde kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt.

Damit ergibt sich aus der Studie D1680C00003 für die unerwünschten Ereignisse aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und der bedeutsamen Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern. Aufgrund der relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie der bedeutsamen Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen in den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 zeigten in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	D1680C00001	D1680L00002	D1680C00003 (ZP zVT)	Wahrscheinlichkeit und Aumaß des Zusatznutzens (ZN)
Gesamtmortalität (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,17 [0,07;0,49]	Anhaltspunkt für erheblichen ZN
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität				
Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI])	1,06 [0,56;1,98] ¹ 0,97 [0,57;1,66] ²	0,57 [0,30;1,08]	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Kombinierter Endpunkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,54 [0,20;2,20]	Kein ZN/Schaden
Kardiovaskulärer Tod (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,15 [0,05;0,66]	Anhaltspunkt für erheblichen ZN
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,71 [0,15;12,62]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Schlaganfall (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,80 [0,17;14,19]	Kein ZN/Schaden
Alle Schlaganfälle (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien				
HbA1c-Senkung (MWD (SE) [95%-KI])	0,09 (0,056) [-0,02;0,20] ¹ 0,00 (0,057) [-0,11;0,11] ²	0,20 (0,051) [0,10;0,30]^a	-0,12 (0,175) [-0,47;0,22] ¹ -0,03 (0,181) [-0,39;0,33] ² 0,04 (0,180) [-0,32;0,39] ³	Kein ZN/Schaden
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	0,01 [0,00;0,21]¹ 0,01 [0,00;0,19]²	0,03 [0,00;0,18]	0,24 [0,03;1,93] ¹ 0,29 [0,04;2,36] ² 0,35 [0,04;2,79] ³	Beleg für beträchtlichen ZN
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	0,20 [0,01;4,18] ¹ 0,20 [0,01;4,18] ²	0,16 [0,02;1,37]	0,12 [0,01;1,08]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung	Zusatznutzen¹ Zusatznutzen²	Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen ¹ Kein Zusatznutzen ² Kein Zusatznutzen ³	Beleg für beträchtlichen ZN

Endpunkt	D1680C00001	D1680L00002	D1680C00003 (ZP zVT)	Wahrscheinlichkeit und Aumaß des Zusatznutzens (ZN)
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	2,46 [1,53;3,95]¹ 11,67 [3,73;36,52]²	1,17 [0,77;1,76]	1,13 [0,40;3,15] ¹ 1,56 [0,51;4,78] ² 1,23 [0,44;3,47] ³ 1,28 [0,46;3,56] ⁴	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Stationäre Behandlungen				
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von...				
Herzinsuffizienz (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
instabiler Angina pectoris (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,40 [0,08;7,27]	Kein ZN/Schaden
koronarer Revasku- larisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Hypoglykämie (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Patienten mit stationärem Aufenthalt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,67 [0,33;1,36]	Kein ZN/Schaden
Gesamtdauer pro Patient (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	2,40 (1,7141) [-0,96;5,76]	Kein ZN/Schaden
Dauer pro Aufenthalt (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	1,50 (0,6002) [0,32;2,68]^a	Kein ZN/Schaden
Weitere Folgekomplikationen				
Zeit bis zur/zum ersten...				
Amputation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
peripheren Revasku- larisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,08 [0,01;1,68]	Kein ZN/Schaden
symptomatischen renalen Ereignis (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
chronischen Dialyse und/oder Nieren- transplantation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,06 [0,01;1,24]	Kein ZN/Schaden
Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,24 [0,10;0,69]	Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN

Endpunkt	D1680C00001	D1680L00002	D1680C00003 (ZP zVT)	Wahrscheinlichkeit und Aumaß des Zusatznutzens (ZN)
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin – Quotienten (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	-0,50 (1,4542) [-3,35;2,35] ¹ -7,80 (7,5566) [-22,61;7,01] ² -6,61 (7,5960) [-21,50;8,27] ³	Kein ZN/Schaden
Änderungen der Albuminurie (OR [95%-KI]) ⁵	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Gewichtsveränderung				
Patienten mit Gewichts- zunahme >5% (OR [95%-KI])	0,25 [0,16;0,38]¹ 0,25 [0,17;0,37]²	0,36 [0,18;0,71]	1,07 [0,32;3,54] ¹ 0,84 [0,19;3,75] ² 0,83 [0,29;2,42] ³	Beleg für beträchtlichen ZN
Patienten mit Gewichts- reduktion >5% (OR [95%-KI])	3,87 [2,55;5,88]¹ 3,33 [2,31;4,80]²	2,63 [1,29;5,37]	0,99 [0,30;3,30] ¹ 0,81 [0,23;2,88] ² 0,91 [0,34;2,39] ³	Beleg für beträchtlichen ZN
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)⁵	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE (OR [95%-KI])	0,74 [0,56;0,98]^{1,b} 0,77 [0,57;1,03] ²	1,00 [0,74;1,35]	0,32 [0,12;0,82]	Anhaltspunkt für geringen ZN
Gesamtrate SUE (OR [95%-KI])	1,13 [0,70;1,82] ¹ 0,98 [0,66;1,47] ²	1,32 [0,81;2,15]	0,46 [0,23;0,90]	Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN
Studienabbrüche aufgrund von UE (OR [95%-KI])	0,95 [0,48;1,86] ¹ 0,87 [0,48;1,59] ²	1,48 [0,68;3,23]	1,49 [0,20;11,07]	Kein ZN/Schaden
UE von speziellem Interesse (OR [95%-KI]) ³				
Auffälligkeiten der Leber (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,17 [0,04;0,80]	Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN
Knochenbrüche (OR [95%-KI])	3,75 [1,04;13,55]^{2,b}	Nicht statistisch signifikant	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; SE: Standardfehler; ZN: Zusatznutzens; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie a: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant b: Statistisch signifikant, aber nicht fazitrelevant ¹ 52 Wochen ² 104 Wochen ³ Behandlungsende ⁴ LOCF ⁵ Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die drei im vorliegenden Modul herangezogenen Studien wiesen eine hohe methodische Qualität auf. Für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 ist insgesamt von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und einem niedrigen Verzerrungspotenzial, für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 hingegen von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit und einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dem Verzerrungspotenzial der Studie D1680C00003 wurde Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet wurden. Die Ergebnisse der Studie D1680C00003 werden zur Ableitung der Gesamtfazits zum Zusatznutzen von Saxagliptin gemäß der AMNutzenv §5 Abs. 5 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Sie bestätigen das generelle Sicherheitsprofil von Saxagliptin und zeigen insbesondere die Sicherheit einer Behandlung mit Onglyza® in Kombination mit Metformin im Hinblick auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Endpunkte.

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus weisen häufig makro- und mikrovaskuläre Begleit- und Folgeerkrankungen auf. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei Typ-2-Diabetes-Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht; beispielsweise ist die Rate für kardiovaskulären Tod bei Typ-2-Diabetes-Patienten etwa 1,7-mal höher als bei Erwachsenen ohne Diabetes. Makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen resultieren in Schädigungen der großen und kleinen Blutgefäße. Insbesondere infolge von arteriosklerotischer Verengung der Herzkranzgefäße kommt es zu einer schlechteren Durchblutung und somit zu einer Sauerstoffmangelversorgung des Herzmuskels. Hierdurch ist das makrovaskuläre Risiko vor allem für koronare Herzkrankheiten, Myokardinfarkt, Schlaganfälle sowie periphere arterielle Verschlusskrankheiten deutlich erhöht. Der mit dem Typ-2-Diabetes mellitus vielfach einhergehende Bluthochdruck steigert das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten zusätzlich. So weisen Typ-2-Diabetes-Patienten mit arterieller Hypertonie ein viermal höheres kardiovaskuläres Risiko als Nicht-Diabetiker auf. Todesursache ist bei etwa 50% der Betroffenen ein Myokardinfarkt bei koronarer Herzkrankheit und in 30% der Fälle ein Schlaganfall.

Ein Myokardinfarkt ist für den Betroffenen ein lebensbedrohliches Ereignis, das häufig mit Atemnot, starken Schmerzen und Todesangst einhergeht. Die Folgen sind Krankenhauseinweisungen, oft invasive Behandlungen wie Stent- und Bypass-Operationen sowie häufig bleibende Folgeschäden und ein erhöhtes Risiko einen weiteren Infarkt zu erleiden. Bei Diabetes-Patienten weisen Myokardinfarkte oftmals einen atypischen und symptomarmen Verlauf auf und werden daher erst verzögert erkannt und behandelt. Die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen stellt daher ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes dar. Eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch antidiabetische Wirkstoffe sollte daher ausgeschlossen werden. Weiterhin weist die European Medicines Agency (EMA) in ihrer Richtlinie zur Durchführung von Studien im Bereich Diabetes mellitus darauf hin, dass neue Antidiabetika vorzugsweise einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren haben sollten. Auch

die Food and Drug Administration (FDA) fordert seit 2008 den Ausschluss eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos von neuer antidiabetischer Arzneimittel bereits vor Marktzulassung. Die Studie D1680C00003 war als Langzeit-Studie zur Untersuchung der kardio- bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität unter einer Saxagliptintherapie zusätzlich zu einer optimierten Begleittherapie (Standard of Care, SOC) im Vergleich zu einer optimierten Begleittherapie ohne Saxagliptin angelegt. Die Ergebnisse der Studie D1680C00003 – zusammen mit denen der Studien D1680C00001 und D1680L00002 – weisen den medizinischen Zusatznutzen von Onglyza[®], insbesondere unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nach.

Die kardiovaskuläre Sicherheit (Morbidität und Mortalität) von Sulfonylharnstoffen konnte auf Grundlage der bestehenden Evidenz noch nicht abschließend bewertet werden, weshalb weitere prospektive Evidenz notwendig ist. Zudem lässt die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe im Behandlungsverlauf oftmals nach. Außerdem bewirken sie häufig eine Gewichtszunahme und das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien. Dementsprechend verlieren die Sulfonylharnstoffe im Versorgungsalltag an Bedeutung. Die Daten der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53), die für das vorliegende Anwendungsgebiet post hoc analysiert wurden, bestätigen die verringerte Relevanz der Verabreichung der Sulfonylharnstoffe im aktuellen, weltweiten Versorgungsalltag der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Dies zeigt, dass für die meisten Patienten eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen als nicht geeignet angesehen wird und daher die Versorgungsanteile in der Praxis zurückgehen.

Ohne die Gefahr von Gewichtszunahmen und Hypoglykämien senkt Saxagliptin den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration und ermöglicht somit die Erreichung der in der NVL genannten Therapieziele. Wie die DPP-4-Inhibitoren im Allgemeinen erwies sich Saxagliptin als dauerhaft wirksam. Zusätzlich wird in diesem Dossier die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin für Typ-2-Diabetes-Patienten bestätigt. Die Studie D1680C00003 soll dazu dienen, den medizinischen Zusatznutzen von Onglyza[®] unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nachzuweisen.

Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse mit der Evidenzstufe 1b **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Onglyza[®] in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Metformin**. Dieser Zusatznutzen begründet sich zum einen auf der in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 gezeigten bedeutsamen Vermeidung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle. Hypoglykämien sind für die Patienten überaus belastend und können potenziell lebensgefährlich sein. Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. Zudem mindert das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Folglich begründete auch der G-BA den bereits attestierten Zusatznutzen in der Erstbewertung von Onglyza[®] in der Kombinationsindikation mit Metformin mit einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien). Aus den Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergab sich außerdem ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf die Gewichtsveränderung. Das Körpergewicht hat einen wichtigen Einfluss auf metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck. Zudem korreliert der Anteil der Körperfettmasse positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher ein wichtiger Teil der Diabetestherapie.

Zum anderen bestätigte die international angelegte, randomisierte, doppelblinde, klinische Langzeit-Vergleichsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin. In der Gesamtstudie führte die Gabe von Saxagliptin zusätzlich zu einer etablierten Basistherapie im Vergleich zu Placebo zu keiner Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, wie die vergleichbaren Inzidenzen für den primären kombinierten Endpunkt (Major Adverse Cardiac Events (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) sowie für den sekundären kombinierten Endpunkt (MACE+Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisation) und für die Gesamtmortalität belegen. Zudem gab es in der Studienpopulation keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Pankreatitis-Fälle und im Speziellen der akuten Pankreatitis.

Auch die Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen die Sicherheit von Saxagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin. Die Daten aus der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigen im Hinblick auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität sowie weiterer Folgekomplikationen keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Metformin und einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff. Bezüglich der Gesamtmortalität und des kardiovaskulären Todes zeigen sich sogar Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen für Onglyza®. In der Gesamtabwägung des Zusatznutzens werden jedoch Ergebnisse mit der Aussagesicherheit „Beleg“ vorrangig betrachtet. Darüber hinaus zeigte sich ein Vorteil für Onglyza® in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauerte). Ein Fortschreiten der Erkrankung erhöht das diabetesbedingte Risiko für makro- und mikroangiopathische Folgekomplikationen. Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine große Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Auch für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, und für das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse „Auffälligkeiten der Leber“ gab es in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 einen Vorteil für Onglyza® als Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff. Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern.

Mittels der dargestellten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin anhand der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 konnte auch die Langzeitsicherheit dieses Wirkstoffs nachgewiesen und somit können die Befristungsgründe des G-BA vollumfänglich adressiert und ausgeräumt werden.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass das vorliegende Modul zur Neubewertung von Saxagliptin als Kombinationstherapie mit Metformin den initial vergebenen Zusatznutzen bestätigen und auf Basis einer breiteren Datenbasis sogar bestärken konnte. Die Befristungsgründe zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin konnten mittels der vorgelegten Evidenz adäquat adressiert und entkräftet werden. Auf Basis des bereits bestätigten Zusatznutzens aufgrund der Vermeidung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien sowie des Nachweises der kardiovaskulären Sicherheit ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen.**

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gesamtmortalität	Erheblich	Anhaltspunkt
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität ¹	Erheblich	Anhaltspunkt
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien	Beträchtlich	Beleg
Stationäre Behandlungen ²	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Folgekomplikationen ³	Beträchtlich	Anhaltspunkt
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Unerwünschte Ereignisse ⁴	Beträchtlich	Anhaltspunkt
¹ aufgrund von kardiovaskulärer Tod ² aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation, Hypoglykämie ³ Ergebnis für die Folgekomplikation Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauerte), für alle anderen Folgekomplikationen ergab sich weder ein Zusatznutzen und noch ein Schaden. ⁴ Zusatznutzen für die Operationalisierungen Gesamtrate UE (gering), Gesamtrate SUE (beträchtlich), Raten UE von speziellem Interesse – Auffälligkeiten der Leber (beträchtlich); für die weiteren Operationalisierungen (Studienabbrüche aufgrund von UE und weitere UE von speziellem Interesse) ergab sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.		

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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.

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

Intervention

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

Onglyza® ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Onglyza® ist zugelassen als Monotherapie (nicht Bestandteil dieses Dossiers) und als Add-on Kombinationstherapie:

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

Das vorliegende Modul stellt den Zusatznutzen in der Therapiesituation der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin dar (Anwendungsgebiet A). Der Zusatznutzen in den Anwendungsgebieten B, C und D wird in separaten Modulen (Modul 4B, Modul 4C, Modul 4D) dargestellt.

Fragestellung

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung adressiert den Zusatznutzen von Onglyza® in Add-on Kombination mit Metformin gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie: der Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff.

Somit ergibt sich folgende Fragestellung:

Hat der für Onglyza® festgestellte Zusatznutzen in der Indikation Typ-2-Diabetes bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, bei denen Sulfonylharnstoffe ohne Einschränkungen indiziert sind und eingesetzt werden können, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Sulfonylharnstoff) unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten.

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 1. Oktober 2013 Onglyza® einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bestätigt, diesen Beschluss jedoch befristet (G-BA, 2013a). Die

Befristung begründete der G-BA damit, dass ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin zum damaligen Zeitpunkt fehlten. Diese Art der Langzeitdaten sei aber aufgrund der Chronizität der Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten notwendig, um einen unbefristeten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Hierzu sollten nach Ablauf der Befristung in einem neuen Verfahren die neuen Daten aus einer Langzeitsicherheitsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) von AstraZeneca herangezogen werden (G-BA, 2013d). Der G-BA führte während eines Beratungsgesprächs weiterhin aus, dass die Daten dieser Langzeitsicherheitsstudie im vorliegenden Dossier erwartet werden. In der Neueinreichung des Dossiers für Onglyza® soll folglich insbesondere auf Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil eingegangen werden, die mit der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) nun vorliegen.

Patientenpopulation

Die Fragestellung im vorliegenden Anwendungsgebiet betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Dazu werden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die unter der maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen. Patienten, die nicht entsprechend der Fachinformation zu Onglyza® (AstraZeneca, 2015a) oder Metformin (Merck, 2015) behandelt wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist die Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Darüber hinaus werden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien.

Studientypen

Zu den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten ist eine Bewertung anhand von RCT möglich. RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Aus diesem Grund wird zur Bewertung des Nutzens sowie des Zusatznutzens von Onglyza® bevorzugt auf die Daten aus RCT zurückgegriffen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

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 werden wie folgt definiert und begründet.

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Modul zugrunde liegenden Zielpopulation, für die Onglyza® zugelassen ist (AstraZeneca, 2015a). Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Zielpopulation betrachtet, d. h. Patienten, die entsprechend der Fachinformationen von Metformin (bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion maximal 1000 mg/Tag Metformin; (Merck, 2015)) und Onglyza® (bei mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz 2,5 mg/Tag Saxagliptin, anderenfalls 5 mg/Tag Saxagliptin; (AstraZeneca, 2015a)) behandelt wurden.

Intervention: Behandlung mit Onglyza® in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich Saxagliptin 5 mg, sowie Saxagliptin 2,5 mg bei Patienten mit Niereninsuffizienz) als Add-on Kombinationstherapie mit Metformin.

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

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

- Gesamtmortalität

- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie)
 - Progressive Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
 - Hyperosmolare Komata
 - Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
- HbA1c²
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf patientenrelevante Therapieziele.

² Surrogatendpunkt

Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter kombinierter Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($<7,5\%$) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden. Weitere Details sind unter 4.2.5.2 näher beschrieben.

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

Studiendauer: Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um einen Effekt der Intervention auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. HbA1c-Senkung unter Vermeidung von Hypoglykämien) adäquat beurteilen zu können.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten ¹ mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes Typen und behandlungsnaive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention ²	Kombinationsbehandlung mit Onglyza® (2,5 oder 5 mg einmal täglich) und Metforminhydrochlorid	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie ²	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff ³	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin ¹ Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <45 mL/min, Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min, die mehr als 1000 mg Metformin erhalten haben, und Patienten, deren Onglyza® Dosierung aufgrund einer Nierenfunktionsstörung nicht der Fachinformation entsprechen, werden ausgeschlossen. ² Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation eingenommen werden. ³ Glimepirid, Glibenclamid (engl. Glyburide), Glipizid		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Beschreibung der Suche

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wird eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Suche für das zu bewertende Arzneimittel findet über die Plattform Ovid statt.

Es werden RCT im Anwendungsgebiet gesucht, die einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff erlauben.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zu Onglyza® für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Onglyza® in den gängigen medizinischen Studienregistern anhand der nachfolgend dargestellten Methodik durchgeführt.

Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund.

Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.4.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien werden im 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-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

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

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, 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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für alle für die gegebene Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 beschrieben. Die Beschreibung randomisierter kontrollierter Studien erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit Standardfehler (SE) oder SD bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen (MWD) berichtet. Im Falle eines statistisch signifikanten Behandlungsunterschiedes bezüglich der MWD wird zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen. Wenn weder validierte Irrelevanzgrenzen noch Responder-Analysen vorliegen, dann wird für die Irrelevanzgrenze der Wert 0,2 verwendet (IQWiG, 2015). Zusätzlich dazu werden für dichotome Zielvariablen OR, RR und ARR inkl. Angabe von 95%-Konfidenzintervallen (KI) berichtet. Für die Beschreibung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens wird das OR, als das vom G-BA präferierte Effektmaß, herangezogen. Für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis werden beobachtete Häufigkeiten und Anteile sowie zeitadjustierte Eventraten dargestellt. Als Effektschätzer werden Hazard Ratios (HR) aus adjustierten Cox-Regressionen dargestellt. Im Falle von null Ereignissen in einer Gruppe ist das HR nicht berechenbar. Da das Cox-Regressionsmodell inkl. Berechnung des HR für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis die primäre präspezifizierte Analysemethode darstellt, wird im Falle von nicht berechenbaren HR auf die Berechnung von anderen Effektmaßen verzichtet und es erfolgt eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine OR oder MWD berichtet werden, dann werden diese inkl. exakter 95%-Konfidenzintervalle unter Verwendung der Review Manager (RevMan)-Software selbst berechnet. Falls in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wird (Nullzelle), wird für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wird der SE für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel $SE_{Diff} = \sqrt{SE_A^2 + SE_B^2}$ berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen

normalverteilter, kontinuierlicher Variablen werden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. $\text{Standardfehler} = \text{Standardabweichung} / \sqrt{n}$.

Die in diesem Dossier präsentierten Analysen sowie die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG, 2015). Entsprechend unserer Interpretation der Empfehlungen des IQWiG werden alle p-Werte $< 0,05$ (sowie alle 95%-Konfidenzintervalle, welche die Intervallgrenzen 1 bzw. 0 nicht einschließen) als statistisch signifikant berichtet. Adjustierungen für die Anzahl der statistischen Tests werden nicht durchgeführt. Die präsentierten p-Werte sind deshalb nicht für multiples Testen adjustiert.

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollen berücksichtigt werden:

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie)
 - Progressive Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
 - Hyperosmolare Komata
 - Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
- HbA1c⁶
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Alle in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden. Die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz werden durch die ausgewählten Endpunkte umfassend beschrieben und damit der Gesundheitszustand des Patienten widerspiegelt. Zu diesem Ergebnis kommt auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das alle oben genannten Endpunktkategorien als patientenrelevant eingestuft hat (IQWiG, 2009a; IQWiG, 2013).

Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Ebenfalls von entscheidender Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel sind Daten zur Mortalität sowie zur kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität, die sich erst unter Langzeitbeobachtung adäquat abbilden lassen.

Die **Gesamtmortalität** wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache im Dossier dargestellt.

Die **kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität** wird neben der Anzahl an Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis auch anhand eines kombinierten Endpunkts im Dossier bewertet. Der Endpunkt schließt die folgenden Kategorien ein, welche zusätzlich auch einzeln berichtet werden:

- Kardiovaskulärer Tod
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt
- Nicht tödlicher Schlaganfall

Bei dem kombinierten Endpunkt handelt es sich um einen vordefinierten Endpunkt gemäß Studienprotokoll. Bei Endpunkten zur kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität sind in klinischen Studien häufig nur niedrige Ereignisraten zu verzeichnen. Kombinierte Endpunkte stellen hierbei eine gängige Methode zur Erhöhung der statistischen Power dar, um potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen zu

⁶ Surrogatendpunkt

erfassen (Cutlip et al., 2007; Gomez et al., 2014). In der Richtlinie für die Durchführung von klinischen Studien im Bereich Diabetes mellitus der EMA (Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus) werden kombinierte Endpunkte zur Erfassung der kardiovaskulären Sicherheit von Antidiabetika ebenfalls befürwortet (EMA, 2012). Auch gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2015) sind kombinierte Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens einsetzbar. Gemäß IQWiG müssen alle im Berichtsplan definierten Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts ebenfalls dargestellt werden. Die definierten Einzelkomponenten müssen patientenrelevante Endpunkte darstellen und von vergleichbarer Schwere sein. In diesem Zusammenhang nennt das IQWiG die im vorliegenden Dossier vorgenommene Kombination von symptomatischem Herzinfarkt und Schlaganfall mit Mortalität als mögliche Kombination.

In vorangegangenen Bewertungen wurden symptomatische **Hypoglykämien** durch das IQWiG als für den Patienten relevant bewertet, da sie vom Patienten bemerkt werden und ihn belasten (IQWiG, 2012). Auch in der ersten Bewertung von Saxagliptin durch das IQWiG wurde die Definition der Hypoglykämien in den pivotalen Studien als nachvollziehbar und patientenrelevant beschrieben (IQWiG, 2013). Im vorliegenden Dossier werden daher zur Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls nur bestätigte symptomatische Hypoglykämien betrachtet. Die Kriterien für die Definition einer bestätigten Hypoglykämie sind in den hier ausgewiesenen Daten aus Saxagliptin-Studien (symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 50 mg/dL bzw. < 50 mg/dL) weit strikter als die Vorgaben der EMA, die entweder externe Hilfe oder das Auftreten eines Symptoms mit einem Blutzucker < 70 mg/dL als Kriterium fordern. Diese Kriterien der EMA gibt der G-BA im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden als Definitionsgrundlage für die Hypoglykämien an (G-BA, 2014b).

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

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

Tabelle 4-5: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien

Ergebnis für die Einzelendpunkte		Ergebnis der gemeinsamen Betrachtung – Bewertung des Zusatznutzes
Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	Hypoglykämierate	
Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen ¹
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Nachteil	Nachteil	Schaden
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Kein Unterschied: kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen. Nachteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird ein HbA1c-Unterschied von >0,35% angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von der FDA (FDA, 2008a), auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht Blutglukoseselbstmessung bezieht (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen. Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c-Unterschied von >0,35% angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Typ-2-Diabetes mellitus“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z. B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsgrenze (>0,175%) diskutiert (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen. 1: Für diese Konstellationen der Einzelendpunkte muss eine einzelfallbezogene Gesamtbeurteilung durchgeführt werden, da das Ausmaß des Vorteils für Blutzuckersenkung gegenüber dem Ausmaß des Nachteils für Hypoglykämierate abgewogen werden muss. 2: Auch beim Vorliegen eines Vorteils oder Nachteils beim Endpunkt HbA1c, wird der Endpunkt Blutzuckerkontrolle (HbA1c) lediglich zur Beurteilung der Hypoglykämierate herangezogen; ein klinisch relevanter Unterschied von HbA1c allein rechtfertigt daher noch nicht die Gesamtbeurteilung Zusatznutzen bzw. „weniger Nutzen“, da die Relevanz dieses Endpunkts als Surrogatparameter in Frage gestellt wird.		

Wie Tabelle 4-5 zu entnehmen ist, muss bei der gemeinsamen Betrachtung dieser Endpunkte im Vergleich zum aktiven Komparator (Zusatznutzen) vor allem eine Verbesserung der Therapieerträglichkeit in Bezug auf die Hypoglykämierate bewirkt werden. Der Effekt auf den Parameter HbA1c wird als nachrangig gegenüber dem Effekt auf die Hypoglykämierate angesehen, da beide Substanzen ein blutzuckersenkendes Potenzial aufweisen müssen, um eine Zulassung zur Blutzuckerkontrolle zu erlangen, und die Patientenrelevanz der HbA1c-Senkung durchaus in Frage gestellt wird.

Hierzu soll zudem im Dossier als kombinierter Endpunkt das **Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<7,5%) ohne Auftreten von Hypoglykämien** betrachtet werden.

Die aktuelle NVL empfiehlt zur Prävention von Folgekomplikationen einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele. Der individuelle Zielwert sollte vom Patientenwillen, dem Alter und eventuellen Komorbiditäten abhängen. Weiterhin sollte eine Abwägung von Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen in Bezug auf Hypoglykämien und Gewichtszunahmen erfolgen. Mit Metformin kann eine Senkung auf 7% (ggf. auch darunter) erfolgen, mit Glibenclamid und Insulin sollte maximal auf 7% gesenkt werden. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5% sollte nur durch eine alleinige Änderung des Lebensstils oder durch Medikamente erfolgen, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substanziieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Betrachtung dieses kombinierten Endpunkts hat gegenüber der Betrachtung der Hypoglykämiehäufigkeiten in Relation zur HbA1c-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass das Erreichen des Therapieziels patientenindividuell bewertet werden kann. Das Erreichen eines HbA1c-Zielwertes <7,5% ohne Hypoglykämien entspricht somit den aktuellen Leitlinienempfehlungen.

Im Dossier werden für den Endpunkt **Stationäre Behandlungen** (Hospitalisierungen) der Anteil an Patienten mit stationärem Aufenthalt und die Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte berichtet. Weiterhin wird der Anforderung des G-BA entsprochen, die Ursachen für die Hospitalisierungen mit anzugeben und den Endpunkt entsprechend detailliert darzustellen (G-BA, 2014a). Im Dossier werden daher wie im Studienprotokoll vorgesehen die Ursachen für die stationäre Behandlung (Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Revaskularisation und Hypoglykämien) jeweils getrennt dargestellt.

Unter dem Endpunkt **Weitere Folgekomplikationen** werden die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte operationalisiert:

- Amputationen
 - Zeit bis zur ersten Amputation
- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation
- Progressive Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit:
 - Zeit bis zum ersten renalen Ereignis
 - Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten
 - Änderung der Albuminurie

- Zeit von der Randomisierung bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation
- Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie)
 - Zeit bis zur ersten dokumentierten Laserbehandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder der Verschlechterung der diabetischen Retinopathie oder anderer lokaler Behandlung der diabetischen Retinopathie
- Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen
 - Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauerte

Albuminurie ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Diese kann unbehandelt bis zum kompletten Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer für den Patienten sehr belastenden Dialysebehandlung führen. Des Weiteren ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion auch ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2013).

Bezüglich des Fortschreitens der Erkrankung wird speziell die **Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die mindestens drei Monate dauerte**, betrachtet. Eine Insulintherapie ist gemäß der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) angezeigt, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht werden kann, oder bei Patienten, für die eine Therapie mit oralen Antidiabetika nicht in Frage kommt. Eine primäre Insulintherapie wird nur in Ausnahmefällen empfohlen. Patienten, für die innerhalb einer klinischen Studie eine langfristige Insulintherapie notwendig wird, sind mit dem aktuellen Therapieregime nicht ausreichend behandelbar und bedürfen einer Therapieeskalation. Die Insulintherapie sollte dabei gemäß Leitlinie in der Regel erst eingesetzt werden, wenn orale Antidiabetika für die Behandlung nicht mehr ausreichen. Sie stellt also die letzte Therapiestufe in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Mit einer Insulintherapie sind deutliche Einschränkungen für den Alltag der Patienten verbunden. Zum einen muss Insulin subkutan injiziert werden. Zum anderen sind regelmäßige Blutzuckermessungen notwendig und die Therapie sollte durch geeignete Schulungen begleitet werden. Aufgrund der aufgeführten Aspekte ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen.

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsgebiet Typ-2-Diabetes mellitus explizit dargestellt (IQWiG, 2007; IQWiG, 2009a). Da Typ-2-Diabetes mellitus häufig mit den anderen Erkrankungen des sogenannten metabolischen Syndroms, d. h. Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert ist und viszerales Übergewicht einen gemeinsamen Risikofaktor für die Grunderkrankung (Diabetes mellitus) und für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie in den Leitlinien als vorteilhaft

(Inzucchi et al., 2012; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Adipositas Gesellschaft, 2014) und stellt somit ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Daher wurden Gewichtsveränderungen für die Ableitung eines Zusatznutzens als patientenrelevant betrachtet. Eine Gewichtsreduktion von etwa 5% wird bei einem BMI von 27-35 kg/m² in der aktuellen Leitlinie empfohlen, bei einem BMI >35 kg/m² sollten mehr als 10% des Gewichts abgenommen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Reduktion des Körpergewichts um rund 5% bzw. mehr als 10% wird daher als klinisch relevant angesehen und Responder-Analysen bezüglich einer Gewichtsabnahme von mindestens 5% durchgeführt.

Zur Beurteilung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** wird der EuroQol 5 dimensions (EQ-5D)-Fragebogen herangezogen. Dieser ist ein Messinstrument zur Beurteilung der Lebensqualität in fünf Dimensionen: Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten), Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit. Jede dieser Dimensionen wird auf einer 3-stufigen Skala von 1=keine Probleme bis 3=extreme Probleme/nicht möglich vom Patienten bewertet. Zusätzlich wird der Gesundheitszustand vom Patienten auf einer VAS von 0=sehr schlecht bis 100=sehr gut bewertet.

Der EQ-5D ist ein weltweit eingesetztes, standardisiertes, generisches Messinstrument für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Validität und Zuverlässigkeit des EQ-5D zur Anwendung in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus wurde von der EuroQol anhand eines systematischen Reviews beschrieben (Janssen et al., 2011).

Zur Analyse der **Verträglichkeit und Sicherheit** werden die Gesamtraten unerwünschter sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie die Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse gemäß den jeweiligen Definitionen in den Studienberichten betrachtet. Wie vom G-BA im Beratungsgespräch zu Komboglyze[®] gefordert (G-BA, 2014a), werden zusätzlich unerwünschte Ereignisse auf System Organ Class-Basis dargestellt.

Es wird für alle Endpunkte die post hoc analysierte zulassungsrelevante Population (entspricht der Zielpopulation) dargestellt.

Zur Untersuchung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurden Daten aus dem IMS[®] Disease Analyzer (Analysezeitraum Januar - Dezember 2014) ausgewertet (IMS Health, 2016). Der IMS[®] Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück (anonymisierte Daten). Das Tool beinhaltet mehr als 2.500 Praxen mit insgesamt ca. 20 Millionen Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Es wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 18 Jahren und älter eingeschlossen. Folgende Parameter wurden ausgewertet (jeweils Mittelwert (MW), SD): Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI. Zusätzlich wurden Patienten erfasst, die im Jahr 2014 von einer anderen Therapie auf die Therapie mit Metformin+ein weiteres orales Antidiabetikum (OAD) wechselten. Bei diesen Patienten

wurde der HbA1c-Wert vor Umstellung auf die neue Therapie ausgewertet, welche mit den Baseline-Charakteristika der Zielpopulation verglichen wurden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁷ 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁹ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

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

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

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

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie dem RevMan, Version 5.3, durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Falls vorhanden, werden adjustierte Werte gegenüber „rohen“ Werten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, werden diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR zusammengefasst. Zusätzlich werden auch andere Effektmaße berechnet (RR und ARR). Diese Effektmaße werden jedoch nur dann im Dossier diskutiert, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gibt. Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwertdifferenzen berechnet und für Variablen hinsichtlich der Ereigniszeit werden HR dargestellt.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz werden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorliegen, Responder-Analysen herangezogen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgt eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgt die Bewertung des Gruppenunterschieds anhand des OR (bzw. RR) für Response (bzw. Non-Response). Da bei Responder-Analysen davon ausgegangen wird, dass die Responsedefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet.

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

Einzelstudien klinische Heterogenität aufweisen, werden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

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

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt:

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden neben den primären Analysen (z. B. Last observation carried forward, LOCF-Methode) auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen (z. B. Repeated-Measurements-Analysen) dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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.

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

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests wird nicht erfolgen. Auch werden post hoc statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Subgruppenanalysen werden nur für die primäre Analyseverfahren präsentiert. Für Sensitivitätsanalysen wie Variation in der Ersetzung fehlender Werte werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Liefert der Interaktionstest einen p-Wert $\geq 0,2$, so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. Ein p-Wert $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Ist der p-Wert $< 0,05$, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Meta-Regressionen werden hier bei geringer Studienzahl nicht durchgeführt.

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

- Alter
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Länder bzw. Regionen
- HbA1c-Ausgangswert
- präspezifizierte Subgruppen je Studie

Da in den einzelnen Zentren nur wenige Patienten behandelt wurden (in der Regel < 10 Patienten pro Zentrum), werden Zentreneffekte nicht dargestellt.

Für alle Studien werden Interaktionstests für die subgruppenbildenden Faktoren für alle Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung post hoc durchgeführt. Zudem werden für

die einzelnen Studien die jeweils präspezifizierten Subgruppen für alle Endpunkte post hoc durchgeführt.

Für alle Subgruppenanalysen werden vorrangig solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Eine ausführliche Darstellung der Subgruppen und ihrer Trennpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Bei einem Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation werden die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit Standardfehler bzw. Anteile und entsprechende MWD berichtet. Die Subgruppenergebnisse werden analog zu den Endpunktergebnissen berichtet.

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 möglich¹⁰. 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“¹¹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹² oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹³, 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 ist¹⁴.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹³ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁴ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁵.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *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.*

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher (Bucher et al., 1997) wird ggf. mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

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

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

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

$$\ln \theta_{BC} \pm 1,96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR, sowie das HR. Für Vergleiche dichotomer Variablen wird das vom G-BA präferierte OR dargestellt

¹⁵ 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.

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181014	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 42 Monate	Metformin (1.500- 2.500 mg/Tag) +Saxagliptin (2,5, 5 und 10 mg/Tag) Metformin (1.500- 2.500 mg/Tag) +Placebo
D1680C00001 (CV181054)	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 52 Wochen Verlängerungsphase: 52 Wochen	Metformin (1.500- 3.000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (1.500- 2.500 mg/Tag) +Glipizid (5-20 mg/Tag)
D1680C00006 (CV181064)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Metformin (1.500- 3.000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (1.500- 3.000 mg/Tag) +Placebo
D1680C00002 (CV181056)	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin (1.500- 3.000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (1.500- 3.000 mg/Tag) +Sitagliptin (100 mg/Tag)
CV181066	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Metformin XR (1.500- 2.000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (1.500- 2.000 mg/Tag) +Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181080	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) +Placebo
D1680L00002 (CV181090)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin +Glimepirid (1-6 mg/Tag)
D1680C00003 (SAVOR- TIMI 53)	nein	ja	abgeschlossen	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
CV181169	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Metformin XR (1500- 2.000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin XR (1.500- 2.000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo Metformin XR (1.500- 2.000 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) +Placebo
MB102129	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181142	nein	ja	laufend ¹	6 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
D1680L00018 (SMART)	nein	ja	laufend	24 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin +Acarbose (50- 100 mg/Tag, titriert)
D1683C00005	nein	ja	laufend	24 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin +Dapagliflozin (5 mg/Tag) Metformin +Dapagliflozin (5 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag)
¹ Die Studie war für längere Zeit unterbrochen und läuft derzeit wieder.					

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

Der Studienstatus ist zum 04.04.2016 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CV181014	Falsche Vergleichstherapie (Metformin+Placebo), die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zVT.
D1680C00006	Falsche Vergleichstherapie (Metformin+Placebo), die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zVT.
D1680C00002 (CV181056)	Die Studiendauer beträgt nur 18 Wochen.
CV181066	Die Studiendauer beträgt nur vier Wochen.
CV181080	Die Studiendauer beträgt nur 12 Wochen.
CV181169	Falsche Vergleichstherapie: Die Studie vergleicht Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin und mit Metformin+Dapagliflozin. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zVT.
MB102129	Falsche Vergleichstherapie: Die Studie vergleicht Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zVT.
CV181142	Die Studiendauer beträgt nur sechs Wochen.
D1680L00018 (SMART)	Falsche Vergleichstherapie (Metformin+Acarbose), die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zVT.
D1683C00005	Falsche Vergleichstherapie: Die Studie vergleicht Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin und mit Metformin+Dapagliflozin. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zVT.
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu Saxagliptin am 01.04.2016 ergab insgesamt 1094 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 244 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 850 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 833 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 17 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Es wurde eine Publikation begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Insgesamt wurden 16 Publikationen für drei Studien identifiziert, die Metformin+Saxagliptin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff vergleichen,

Es wurden zwei direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff vergleichende Studien (D1680C00001: (Göke et al., 2010; Göke et al., 2013); D1680L00002: (Schernthaner et al., 2015)) gefunden, welche in den Studienpool eingeschlossen wurden.

Weiterhin konnte die Sicherheitsendpunktstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) identifiziert werden (Scirica et al., 2011; Krempf, 2013; Mosenzon et al., 2013; Scirica et al., 2013; Spinar und Smahelova, 2013; Krempf, 2014; Raz et al., 2014; Scirica et al., 2014; Leibowitz et al., 2015; Leiter et al., 2015; Mosenzon et al., 2015; Udell et al., 2015; Cavender et al., 2016). Diese Studie verglich eine Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit dem aktuellen Behandlungsstandard (Standard of Care, SOC) mit SOC+Placebo. Die Patienten konnten behandlungsnaiv oder mit Antidiabetika vorbehandelt sein, mit Ausnahme einer vorangegangenen inkretinbasierten Therapie. Es erfolgte eine Randomisierung zu Saxagliptin oder Placebo, zusätzlich konnten aber alle Patienten, die nicht ausreichend kontrolliert waren, weitere antidiabetische Therapien erhalten.

In die Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, die ausschließlich mit Metformin vorbehandelt waren. Im Zuge der Randomisierung konnten diese Patienten als Add-on Saxagliptin erhalten. Deshalb ist die Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet geeignet. Patienten, die als Vortherapie Metformin erhielten, zu Placebo randomisiert wurden und bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zusätzlich Sulfonylharnstoff erhielten, wurden mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff behandelt. Somit ist ein Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Sulfonylharnstoff mit den Daten aus der Studie D1680C00003 grundsätzlich möglich. Die Studie wurde daher in den Studienpool eingeschlossen.

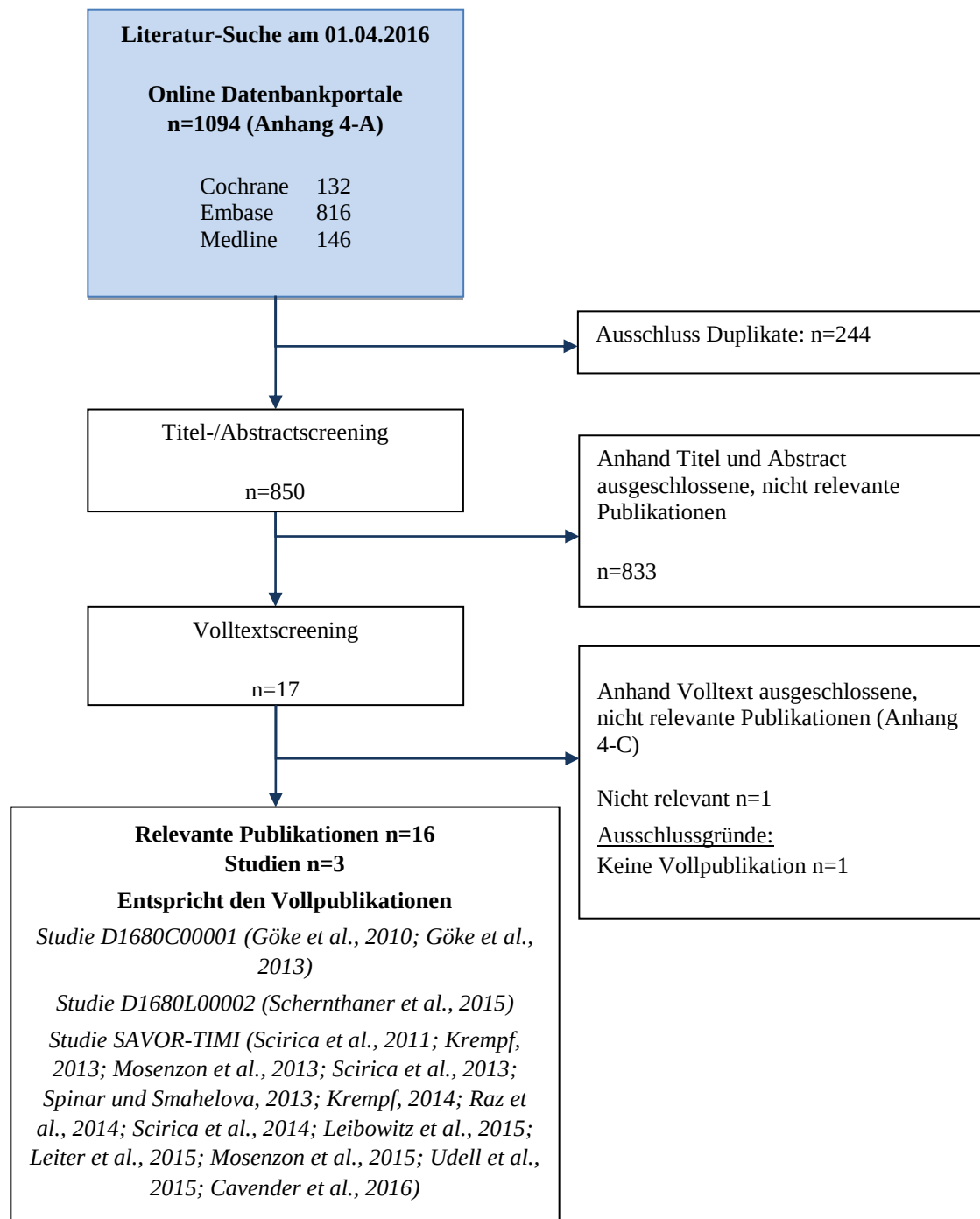


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeu- tischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliogra- fische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
D1680C00001 (CV181054)	clinicaltrials.gov [NCT00575588] (ClinicalTrials.gov, 2016b) WHO ICTRP [EUCTR2007-003998-55-FI] (ICTRP Search Portal, 2016c) EU-CTR [2007-003998-55] (EU Clinical Trials Register, 2016c) PharmNet.Bund [2007-003998-55-4033564] (PharmNet.Bund, 2016a)	ja	ja	abgeschlossen
D1680L00002	clinicaltrials.gov [NCT01006603] (ClinicalTrials.gov, 2016c) WHO ICTRP [NCT01006603] (ICTRP Search Portal, 2016d) [EUCTR2009-012816-41-SE] (ICTRP Search Portal, 2016a) EU-CTR [2009-012816-41] (EU Clinical Trials Register, 2016b) PharmNet.Bund [2009-012816-41-4035499] (PharmNet.Bund, 2016c)	ja	ja	abgeschlossen
D1680C00003 (SAVOR- TIMI 53)	clinicaltrials.gov [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016a) WHO ICTRP [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) EU-CTR [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016a) PharmNet.Bund [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016b)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 04.04.2016 und 05.04.2016 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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrollierte kardiovaskuläre Sicherheitsendpunktstudie						
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013)	ja clinicaltrials.gov [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016a) WHO ICTRP [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) EU-CTR [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016a) PharmNet.Bund [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016b)	ja (Scirica et al., 2011; Krempf, 2013; Mosenzon et al., 2013; Scirica et al., 2013; Spinar und Smahelova, 2013; Krempf, 2014; Raz et al., 2014; Scirica et al., 2014; Leibowitz et al., 2015; Leiter et al., 2015; Mosenzon et al., 2015; Udell et al., 2015; Cavender et al., 2016)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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])
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
D1680C00001 (CV181054)	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011)	ja clinicaltrials.gov [NCT00575588] (ClinicalTrials.gov, 2016b) WHO ICTRP [EUCTR2007-003998-55-FI] (ICTRP Search Portal, 2016c) EU-CTR [2007-003998-55] (EU Clinical Trials Register, 2016c) PharmNet.Bund [2007-003998-55-4033564] (PharmNet.Bund, 2016a)	ja (Göke et al., 2010; Göke et al., 2013)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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])
D1680L00002	nein	ja	nein	ja (AstraZenca, 2012)	ja clinicaltrials.gov [NCT01006603] (ClinicalTrials.gov, 2016c) WHO ICTRP [NCT01006603] (ICTRP Search Portal, 2016d) [EUCTR2009-012816-41-SE] (ICTRP Search Portal, 2016a) EU-CTR [2009-012816-41] (EU Clinical Trials Register, 2016b) PharmNet.Bund [2009-012816-41-4035499] (PharmNet.Bund, 2016c)	ja (Scherthaner et al., 2015)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1680C00001	RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus, deren Blutzuckerwert allein mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c >6,5% und ≤10%).	Metformin+Saxagliptin (n=428) Metformin+Glipizid (n=430)	Enrollment-Phase: 3 Wochen Lead-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Verlängerungsphase: 52 Wochen	International 12/2007 - 08/2010	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 52 und bis Woche 104 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Anzahl Hypoglykämien Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 52 und 104 Unerwünschte Ereignisse Kardiovaskuläre Ereignisse
D1680L00002	RCT, internationale, multizentrische, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-IIIb/IV-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1	ältere Patienten (≥65 Jahre) mit Typ- 2-Diabetes mellitus	Metformin+Saxagliptin 5 mg (n=359) Metformin+Glimepirid 1-6 mg (n=359)	Screening-Phase: 2 Wochen Enrollment-Phase: 2 Wochen Lead-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen	International 10/2009 – 06/2012	Primärer Endpunkt: Anzahl der Patienten mit HbA1c<7% ohne bestätigte Hypoglykämien Weitere patientenrelevante Endpunkte: Änderung des HbA1c

						von Studienbeginn bis Woche 52 Anzahl Hypoglykämien Änderung des Körpergewichts Unerwünschte Ereignisse Kardiale Ereignisse
D1680C00003	RCT, internationale, multizentrische, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IV-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1	Erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus, mit einem HbA1c $> 6,5\%$ und $< 12\%$ und einem hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder multiple Risikofaktoren ^a	Saxagliptin + SOC (n=8280) Placebo+SOC (n=8212)	Die Studiendauer war abhängig vom Auftreten einer vorab definierten Ereigniszahl von kardiovaskulären Ereignissen. Visiten fanden alle 6 Monate statt	International 05/2010 – 05/2013	Primärer Endpunkt: Kombinierter Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödliche ischämische Schlaganfälle Weitere patientenrelevante Endpunkte: Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts Zeit bis zur peripheren Revaskularisierung Gesamt mortalität weitere Folgekomplikationen: Erblindung / Visusverschlechterung

	(Veränderungen des Augenhintergrundes), Amputation, relevante Beeinflussung der Nierenfunktion Gesundheitsbezogene Lebensqualität Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse Änderung des HbA1c Anzahl/Dauer und Anteil von Patienten mit Hospitalisierungen; Zeit bis zum Beginn einer Insulinbehandlung, die mindestens drei Monate dauert
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HDL: Lipoprotein hoher Dichte; LDL: Lipoprotein niedriger Dichte; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Standard of care a: Multiple Risikofaktoren: Männliche Patienten mussten mindestens 55 Jahre, weibliche Patienten mindestens 60 Jahre alt sein und zusätzlich mindestens einen der folgenden Risikofaktoren (behandelt oder unbehandelt) aufweisen: • Dyslipidämie (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der letzten sechs Monate, definiert als mindestens eines der folgenden): - Hohes LDL-Cholesterin >130 mg/dL (3,36 mmol/L) - Niedriges HDL-Cholesterin <40 mg/dL (1,04 mmol/L) für Männer oder <50 mg/dL (1,30 mmol/L) für Frauen) • Bluthochdruck (bestätigt bei Aufnahme in die Studie): Blutdruck >140/90 mmHg oder unter Einnahme von Blutdruck senkender Medikation >130/80 mmHg • Aktiver Raucher (bestätigt bei Aufnahme in die Studie)	

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin 5 mg	Metformin+Glipizid 5-20 mg (titriert gemäß Fachinformation)	Run-in-Phase: Einfachblinde Placebogabe, offene Metformingabe (1.500, 2000, 2.500 oder 3.000 mg pro Tag) Behandlung doppelblind: Saxagliptin 5 mg + gleichbleibende Dosis von Metformin versus Glipizid 5-20 mg (titriert gemäß Fachinformation) + gleichbleibende Dosis von Metformin (Glipizid anfangs 5 mg, danach Auftitrierung mit Hilfe einer Double-Dummy- Technik, um eine Verblindung zu gewährleisten. Die Dosis konnte auf bis zu 20 mg angepasst werden)
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin 5 mg	Metformin+Glimepirid 1-6 mg (titriert gemäß Fachinformation)	Screening-Phase 2 Wochen: Patienteninformation und Einwilligungserklärung unterzeichnen, HbA1c-Wert bestimmen Enrollment-Phase 2 Wochen: HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$, Festlegung der stabilen Metformindosis Lead-in-Phase 2 Wochen: Einfach-blinde Placebogabe Behandlungsphase 52 Wochen: Saxagliptin 5 mg+Metformin versus Glimepirid 1-6 mg+Metformin Anpassung der Glimepiriddosis während der ersten 12 Wochen, um einen Nüchternblutzucker <110 mg/dL zu erreichen, möglich Saxagliptindosis bleibt konstant
D1680C00003	Saxagliptin 5 mg (bzw. 2,5 mg)+SOC	Placebo+SOC	Behandlungsdauer/Studiendauer: Ereignisgesteuert: 1.040 primäre Endpunktereignisse; mediane Behandlungsdauer: 2,1 Jahre Visiten alle 6 Monate, Telefonischer Kontakt in 3-monatigem Abstand zwischen den Visiten Enrollment-/Randomisationsphase: Patienteninformation und Einwilligungserklärung,

	Ein-/Ausschlusskriterien, Randomisation 1:1, Insulin, FPG, HbA1c Messung, Messung weiterer Ausgangswerte Doppelblinde Behandlungsphase: Saxagliptin 5 mg (bei eGFR≤50 mL: 2,5 mg) einmal täglich oral zusammen mit der aktuellen Hintergrundmedikation bzgl. HbA1c und kardiovaskulären Risikofaktoren versus Placebo einmal täglich oral zusammen mit der aktuellen Hintergrundmedikation bzgl. HbA1c und kardiovaskulären Risikofaktoren Follow-up nach Studienende: alle randomisierte Patienten: UEs, Überleben, kardiovaskuläre Ereignisse
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate (Estimated glomerular filtration rate); FPG: Nüchternplasmaglukose (Fasting plasma glucose); SOC: Standard of care; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studien- und Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1680C00001					
Metformin+Saxagliptin	428	57,50 (10,26)	50,5 / 49,5	31,51 (5,70)	88,72 (18,61)
Metformin+Glipizid	430	57,59 (10,37)	46,0 / 54,0	31,33 (6,17)	88,59 (19,64)
D1680L00002					
Metformin+Saxagliptin	360	72,5 (5,72)	39,7 / 60,3	359 29,85 (4,986)	359 84,2 (16,16)
Metformin+Glimepirid	360	72,7 (5,44)	36,7 / 63,3	359 29,29 (4,716)	359 83,3 (15,36)
D1680C00003 – SP					
Saxagliptin+SOC	8280	65,1 (8,52)	33,4 / 66,6	8273 31,1 (5,47)	8277 87,7 (18,69)
Placebo+SOC	8212	65,0 (8,58)	32,7 / 67,3	8190 31,2 (5,66)	8197 88,1 (19,37)
D1680C00003 – ZP zVT					
Metformin+Saxagliptin+SOC	1299	63,8 (8,49)	30,0 / 70,0	1298 31,0 (5,20)	1299 87,9 (17,83)
Metformin+Placebo+SOC+	39	63,0 (8,61)	25,6 / 74,4	39 30,4	39 85,9

SU	(4,75)	(19,71)
BMI: Body Mass Index; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; Su: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Studie Gruppe	N	HbA1c-Ausgangswert (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
D1680C00001				N
Metformin+Saxagliptin	428	7,7 (0,9)	5,5 (4,5)	426 Nach 52 Wochen: 114 (26,8) Nach 104 Wochen: 261 (61,3)
Metformin+Glipizid	430	7,7 (0,9)	5,4 (4,7)	426 Nach 52 Wochen: 111 (26,1) Nach 104 Wochen: 279 (65,5)
D1680L00002				
Metformin+Saxagliptin	360	7,58 (0,667)	7,58 (6,386)	71 (19,7)
Metformin+Glimepirid	360	7,62 (0,653)	7,58 (5,981)	75 (20,8)
D1680C00003 – SP		N	N	
Saxagliptin+SOC	8280	8129 8,0 (1,42)	8270 12,0 (8,97)	202 (2,4)
Placebo+SOC	8212	8070 8,0 (1,42)	8207 11,9 (8,74)	214 (2,6)
D1680C00003 – ZP zVT		N	N	
Metformin+Saxagliptin+SOC	1299	1274 7,4 (1,22)	1297 6,6 (6,44)	29 (2,2)
Metformin+Placebo+SOC+SU	39	38 8,4 (1,59)	39 8,3 (6,82)	1 (2,6)
SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Für die Nutzenbewertung für das zu bewertende Arzneimittel kommen nur RCT in Frage, da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Um einen Zusatznutzen gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff zu zeigen, wurden die Daten der Studienpopulation

(entspricht Zielpopulation) der randomisierten Studien D1680C00001, D1680L00002 und die Daten der Zielpopulation (post hoc ausgewertete Population Zielpopulation zVT) der randomisierten Studie D1680C00003 herangezogen.

Studienbeschreibung

Studie D1680C00001

Beschreibung Studie D1680C00001

Die Studie D1680C00001 war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, direkt vergleichende Phase-III-Studie. Die Teilnehmer der Studie D1680C00001 waren erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% hatten, der mit Metformin nur unzureichend kontrolliert werden konnte. Alle Studienteilnehmer waren mit Metformin vorbehandelt. Die Patienten wurden randomisiert und mit Metformin und 5 mg Saxagliptin oder mit Metformin und 5-20 mg Glipizid (titriert gemäß Fachinformation) behandelt. Der primäre Studienendpunkt war der Nachweis einer Nichtunterlegenheit in der mittleren Senkung des HbA1c nach 52 Wochen von Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid. Der primäre Studienendpunkt wurde erreicht. Im Metformin+Saxagliptin-Arm wurde der HbA1c im Mittel um -0,57% gesenkt und im Metformin+Glipizid-Arm im Mittel um -0,66% (Mittelwertdifferenz – MWD [95%-KI]: 0,09% [-0,02;0,20]).

Definition der Zielpopulation der Studie D1680C00001

Die Studienpopulation entspricht der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Studie D1680C00001 werden daher im Folgenden die Daten der Studienpopulation dargestellt.

Charakterisierung der Ziel- bzw. Studienpopulation der Studie D1680C00001

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Metformin+Saxagliptin- und Metformin+Glipizid-Gruppe ähnlich (siehe Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Das mittlere Alter betrug 57,50 bzw. 57,59 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 50,5% bzw. 46,0%. Auch für die mittleren BMI-Werte (31,51 kg/m² und 31,33 kg/m²), das mittlere Gewicht (88,72 kg und 88,59 kg), den HbA1c-Wert (jeweils 7,7%) und die mittlere Krankheitsdauer (5,5 und 5,4 Jahre) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

Der Anteil der Studienabbrecher war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich (26,8% und 26,1% nach 52 Wochen und 61,3% und 65,5% nach 104 Wochen). Der Hauptgrund für die hohe Rate an Studienabbrechern in der doppelblinden Verlängerungsphase war, dass Patienten nicht länger den Studieneinschlusskriterien entsprachen. Diese waren z. B.: HbA1c >8,0% in Woche 30 oder 39, oder HbA1c >7,5% in Woche 52, Woche 65 oder Woche 78 oder Patienten, die schwere und/oder häufige Hypoglykämien.

Studie D1680L00002*Beschreibung Studie D1680L00002*

Die Studie D1680L00002 war ebenfalls eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, direkt vergleichende Phase-IIIb/IV-Studie. Die Studie D1680L00002 schloss erwachsene Männer und Frauen von mindestens 65 Jahren mit Typ-2-Diabetes, einem HbA1c-Wert zwischen 7,0% und 9,0% und Metformin-Vorbehandlung in stabiler Dosierung ein. Die Patienten, welche sich für die Studie D1680L00002 eigneten, wurden 1:1 randomisiert und erhielten dann zusätzlich zu Metformin 5 mg Saxagliptin oder 1-6 mg Glimepirid. In den ersten 12 Wochen der Studie war eine Glimepirid-Dosiserhöhung gemäß gültiger Fachinformation möglich. In den folgenden 40 Wochen sollte die Glimepiriddosis bei der individuell höchsten verträglichen Dosis stabil gehalten werden. Die Dosis konnte bei Patienten mit häufigen Hypoglykämien jederzeit reduziert werden. Der primäre Studienendpunkt war der Nachweis der Überlegenheit bezüglich des Anteils an Patienten mit einem HbA1c-Zielwert von <7% ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämien nach 52 Wochen von Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht. In der Metformin+Saxagliptin Gruppe erreichten 37,9% der Patienten und in der Metformin+Glimepirid 38,2% der Patienten diesen kombinierten Endpunkt (OR [95%-KI]: 0,99 [0,73;1,34]).

Definition der Zielpopulation der Studie D1680L00002

Die Studienpopulation entspricht der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Studie D1680L00002 werden daher im Folgenden die Daten der Studienpopulation dargestellt.

Charakterisierung der Ziel- bzw. Studienpopulation der Studie D1680L00002

Demografische Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen waren ähnlich (siehe Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Das mittlere Alter betrug 72,5 in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe bzw. 72,7 Jahre in der Metformin+Glipizid-Gruppe, der Anteil der Frauen lag bei 39,7/36,7%. Auch für die mittleren BMI-Werte (29,85 kg/m² und 29,29 kg/m²), das mittlere Gewicht (84,2 kg und 83,3 kg), den HbA1c-Wert (7,58% und 7,62%) und die mittlere Krankheitsdauer (jeweils 7,58 Jahre) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil der Studienabbrecher war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (19,7% und 20,8%).

Die Population der Studie D1680L00002 unterschied sich designbedingt von der Studie D1680C00001 durch das Alter, da in dieser Studie ausschließlich ältere Patienten untersucht wurden. Dies bedingte wahrscheinlich auch, dass die Patienten im Durchschnitt ca. 2 Jahre länger an Diabetes litten und ca. 7-8 kg weniger wogen als die Patienten in der Studie D1680C00001.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)**Beschreibung Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)**

Die Studie D1680C00003 war als Phase-IV-Langzeit-Studie zur Untersuchung der kardio- bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität bei Risikopatienten unter einer Saxagliptintherapie im Vergleich zu einer optimierten Begleittherapie (Standard of Care, SOC) angelegt. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus, mit einem HbA1c-Wert $>6,5\%$ und $<12\%$ und einem hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder multiple Risikofaktoren, eingeschlossen. Durch den Einschluss von Hochrisikopatienten (inkl. Patienten ≥ 65 Jahre und Patienten mit einer moderaten bis schweren Nierenfunktionsstörung) besitzt die untersuchte Population eine hohe Relevanz für den Versorgungsalltag von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und eignet sich daher besonders für die Untersuchung der kardiovaskulären Langzeitsicherheit von Saxagliptin. Ziel dieser Studie war der Nachweis, dass eine Therapie mit Saxagliptin nicht mit einer inakzeptablen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einhergeht. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall.

Die Patienten wurden unabhängig von der Vorbehandlung zu Saxagliptin bzw. Placebo randomisiert. Während der gesamten Studie war eine Behandlung mit SOC vorgesehen, die jederzeit adjustiert werden konnte. Durch dieses Studiendesign wurde eine optimale Versorgung aller Patienten im Sinne einer adäquaten Blutzuckerkontrolle sichergestellt. Somit war die Studie nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen, sondern darauf, die Langzeitsicherheit einer patientenindividuellen SOC-Behandlung mit Saxagliptin gegenüber einer solchen Therapie ohne Saxagliptin zu untersuchen. Dadurch wird der reine Substanzeffekt erfasst, ohne dass der Effekt der HbA1c-Senkung interferiert.

Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie gegen Sulfonylharnstoff als aktiven Komparator wird von der FDA explizit abgelehnt (Parks, 2011). Dies begründet die Behörde mit den vorhandenen Hinweisen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Die FDA Guidance sieht nicht explizit einen Vergleich gegen Placebo oder einen aktiven Komparator vor, und es besteht keine Einigkeit, welche antidiabetische Therapie tatsächlich ein neutrales kardiovaskuläres Risiko aufweist. Die FDA hat bislang keiner der bestehenden Therapien öffentlich den Vorzug gegeben. Deshalb sieht die Behörde einen Vergleich gegenüber Placebo+SOC als die beste Möglichkeit an, die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit neuer Wirkstoffe zu zeigen.

Das Design der Studie D1680C00003 entspricht damit den Auflagen der Zulassungsbehörden (FDA und EMA) in Bezug auf die Patientenpopulation, die Endpunkte und die Studiendauer. Seit Erscheinen der Guidance for Industry Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes (FDA, 2008b) fordert die FDA den Nachweis der kardiovaskulären Unbedenklichkeit bereits vor Marktzulassung. Dazu sollte bereits für Phase-II- und Phase-III-Studien ein unabhängiges Komitee zur Beurteilung

der kardiovaskulären Endpunkte gebildet werden und die Evaluierung der Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Herzinfarkt standardmäßig erfolgen. Weitere Endpunkte von Interesse können die Hospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms und akute Revaskularisationsprozesse sein. Weiterhin sollten Patienten mit höherem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis eingeschlossen werden (längere Diabetesdauer, ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung). Um die kardiovaskuläre Sicherheit adäquat beurteilen zu können, ist in der Regel eine Studiendauer von mindestens zwei Jahren notwendig.

Auch die EMA weist in ihrer Richtlinie zur Durchführung von Studien im Bereich Diabetes mellitus (EMA, 2012) darauf hin, dass neue Antidiabetika vorzugsweise einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Gewicht, Blutdruck und Lipidwerte haben sollten. Weiterhin soll möglichst ausgeschlossen werden, dass die Behandlung sich negativ auf das kardiovaskuläre Risiko der Patienten auswirkt. Dafür sollten auch Patienten mit kardiovaskulärem Risiko und langer Diabetesdauer in die Studien eingeschlossen werden und die Studien eine adäquate Dauer haben. Besonderer Fokus sollte bei der Auswertung auf den Endpunkten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall liegen, aber auch die Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse sowie Revaskularisation und die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz sollten einbezogen werden.

Definition der Zielpopulation Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Um die Zielpopulation für Onglyza® im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden zu können, wurden post hoc in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit Metformin vorbehandelt waren und die entsprechend der Zulassung von Metformin keine schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <45 mL/min) aufwiesen (Merck, 2015). Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die eine Kreatinin-Clearance ≥ 50 mL/min und <60 mL/min aufwiesen, da diese Patienten in der Studie D1680C00003 mit der für Patienten mit moderater Niereninsuffizienz nicht zulassungskonformen Saxagliptin-Dosierung von 5 mg behandelt wurden (AstraZeneca, 2015a). Auch Patienten, die eine Kreatinin-Clearance ≥ 45 mL/min und <50 mL/min zusammen mit einer Metformin-Dosis von mehr als 1000 mg/Tag erhielten, wurden entsprechend der Zulassung von Metformin aus der Analyse ausgeschlossen (Merck, 2015). Patienten, die weitere Kontraindikationen gegen Metformin aufwiesen, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen.

Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns war in der mit Metformin vorbehandelten Population kein direkter Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff möglich. Daher wurde eine Annäherung an einen direkten Vergleich mit folgender Strategie vorgenommen: Im Interventionsarm wurden die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu Saxagliptin mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC), mit Ausnahme von Sulfonylharnstoff, behandelt wurden. Damit wurde ausgeschlossen, dass der Behandlungseffekt durch Gabe der Vergleichstherapie im Interventionsarm verzerrt wurde. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoff als

Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert das Szenario der direkten Randomisierung zu Sulfonylharnstoff (SU). Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Onglyza® in Add-on Kombination mit Metformin ein Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin+SOC (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen Sulfonylharnstoff beinhaltet) und Metformin+Placebo+SOC+SU (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen DPP-4-Inhibitor beinhaltet). Dieser Vergleich gegenüber der zweckmäßigen vergleichstherapie wird bei der Darstellung der Ergebnisse als „D1680C0003 – Zielpopulation zVT (ZP zVT)“ bezeichnet.

Durch die unterschiedliche Selektion in den beiden Behandlungsarmen bleibt die Randomisierung nicht erhalten, was zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Dennoch wird diese Analyse im vorliegenden Modul dargestellt, da ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff vom G-BA gefordert wird und ansonsten nicht möglich wäre. Diese Analyse stellt aus Sicht von AstraZeneca die bestmögliche Annäherung an diese Vorgaben dar.

Charakterisierung der Zielpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika in der Studie D1680C00003 waren in der Studienpopulation aufgrund der Randomisierung zwischen den beiden Behandlungsgruppen Saxagliptin+SOC bzw. Placebo+SOC ausgeglichen (siehe Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13).

In der Zielpopulation zVT entsprach das mittlere Alter mit 63,8 bzw. 63,0 Jahren und der Anteil der Frauen mit 30,0% bzw. 25,6% in etwa den Werten der Studienpopulation. Gewicht und BMI waren sowohl mit der Studienpopulation als auch mit den anderen Studien vergleichbar. Auch der HbA1c-Wert war mit 7,4% bzw. 8,4% vergleichbar mit den Werten der beiden anderen Studien. Die mittlere Dauer der Diabeteserkrankung betrug 6,6 bzw. 8,3 Jahre. Die Anteile der Studienabbrecher in der Zielpopulation zVT betrugen 2,2% in der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Gruppe und 2,6% in der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Gruppe.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der Zielpopulation entsprachen den Charakteristika der mit dem IMS® Disease Analyzer ausgewerteten Patienten in Deutschland, die mit Metformin und einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitoren, Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren, Glinide, Sulfonylharnstoffe, Glitazone) (Vergleichsarm, n=30167) bzw. mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden (Behandlungsarm, n=1782) (IMS Health, 2016).

Im Vergleichsarm (IMS-Daten) (Metformin+ein weiteres OAD) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 67,7 Jahre (SD: 11,6) alt, wogen durchschnittlich 89,7 kg (SD: 19,1; n=7272) und hatten einen mittleren BMI von 31,1 kg/m² (SD: 5,7; n=6619). Der Anteil der Frauen lag bei 42%. Insgesamt wurden 12,7% (n=3827) der 30167 mit Metformin+OAD behandelten Patienten im beobachteten Zeitraum (1. Halbjahr 2014 vs. 2. Halbjahr 2014) auf diese Therapie umgestellt. Für 63,5% dieser Patienten (n=2431) war der HbA1c-Wert

dokumentiert. Vor der Umstellung wiesen die Patienten einen mittleren HbA1c von 59,9 mmol/mol (entspricht einem HbA1c von 7,6%; SD: 17,8 mmol/mol).

Im Behandlungsarm (IMS-Daten) (Metformin+Saxagliptin) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 66,0 Jahre (SD: 11,5) alt, wogen durchschnittlich 89,4 kg (SD: 18,1; n=451) und hatten einen mittleren BMI von 30,9 kg/m² (SD: 5,4; n=411). Der Anteil der Frauen lag bei 41%. Insgesamt 30,5% (n=544) der 1782 mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten wurden innerhalb des betrachteten Zeitraums auf diese Therapie umgestellt. Für 65,8% dieser Patienten (n=358) war der HbA1c-Wert dokumentiert. Vor der Umstellung hatten diese Patienten einen mittleren HbA1c von 56,9 mmol/mol (entspricht einem HbA1c von 7,4%; SD: 13,3 mmol/mol).

Die Charakteristika der ausgewerteten Patienten im Vergleichsarm (IMS-Daten) und im Behandlungsarm (IMS-Daten) sind vergleichbar und weichen nicht wesentlich von den Charakteristika der Zielpopulation ab, mit der Ausnahme des geringeren Frauenanteils der ausgewerteten Patienten in Deutschland.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse bezüglich des primären Endpunkts und der zur Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation etablierten patientenrelevanten Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext gilt – wie in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.8. detailliert ausgeführt – Folgendes:

Die Typ-2-Diabetes-Patienten sollen eine optimale Behandlung erhalten, um eine verminderte Morbidität, Mortalität und ein möglichst gutes Wohlbefinden zu erreichen. Die Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären sowie zerebrovaskulären Folgeerkrankungen durch eine adäquate Diagnostik und Therapie des Diabetes und der assoziierten Risikofaktoren ist ein zentrales Therapieziel in der aktuellen NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die in den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 erfasste absolute Veränderung des HbA1c spiegelt die in der aktuellen NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) beschriebenen Empfehlungen zur Bedeutung der mit einer antihyperglykämischen Therapie zu erreichenden Blutzuckerkontrolle in einem definierten Korridor wider. Die Veränderung des HbA1c-Wertes im Zeitverlauf wurde hier aber nur zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, berücksichtigt.

Die NVL nennt die Vermeidung von Hypoglykämien explizit bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl, so dass der als sekundärer Endpunkt untersuchte Anteil der Patienten, die unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin+Glipizid wenigstens eine Hypoglykämie hatten, diese Empfehlungen aufnimmt. Die Post-hoc-Auswertung der Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie gewährleistet mit dem gewählten Cut-off eines Blutzuckerwertes ≤ 50 mg/dL bzw. < 50 mg/dL eine hohe Messsicherheit. Dies entspricht der in den aktuellen

Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (G-BA, 2013b) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013c) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämie, auf deren Basis eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Sinne einer Verbesserung des therapierelevanten Nutzens belegt werden konnte. Dieser Schwellenwert liegt sogar niedriger als der in den EMA-Kriterien und den Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) sowie der Endocrine Society angegebene Grenzwert von ≤ 70 mg/dL (EMA, 2012; Seaquist et al., 2013).

Typ-2-Diabetes-Patienten werden in Deutschland sowohl ambulant als auch stationär aufgrund symptomatischer Ereignisse wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus versorgt. Dabei wuchs die Inanspruchnahme der ambulanten Behandlung von 1998 bis 2004 und stieg erwartungsgemäß mit dem Alter der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus an. Bei der Inanspruchnahme der stationären Behandlungen konnte im gleichen Untersuchungszeitraum kein Anstieg beobachtet werden. Die Anzahl der stationären Tage pro Patient im Jahr nahm im Zeitverlauf etwas ab (Hauner et al., 2007).

Die NVL verfolgt in ihren Therapiezielen die Vermeidung und Behandlung von Folgeerkrankungen. Dies beinhaltet die Senkung des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen, die Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie), des diabetischen Fußsyndroms sowie die Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Endpunkte in der Studie D1680C00003 entsprechen den im Versorgungsalltag relevanten makroangiopathischen und mikrovaskulären Folgekomplikationen.

Der Endpunkt Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die mehr als drei Monate dauert, findet sich indirekt in der NVL und den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft wieder, da eine Insulinbehandlung erst als dritte oder vierte Therapiestufe, nach einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle mit oralen Antidiabetika oder bei einer Kontraindikation gegen orale Antidiabetika, empfohlen wird (Matthaei et al., 2009; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Hinsichtlich der Gewichtsabnahme bei Übergewicht nennt die NVL als Orientierungsgrößen der Therapieziele eine Gewichtsreduktion um etwa 5% bei Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m² (wie in der vorliegenden Studienpopulation) und eine Reduktion um mehr als 10% für Patienten mit einem höheren BMI (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Adipositas Gesellschaft, 2014). Der untersuchte Anteil der Patienten, die unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin+Glipizid eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5% erreichten, nimmt diese orientierenden Ziele der NVL auf.

Die Verbesserung der Lebensqualität ist eines der Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Untersuchung der Änderung in der Lebensqualität mit dem EQ-5D nutzt, wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2015) mit Bezug auf die Anforderungen der EMA ausgeführt, ein Instrument das für

den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert ist und nimmt sowohl die Empfehlungen der NVL wie die der EMA und des IQWiG auf.

Die Minimierung von Nebenwirkungen der Therapie zählt zu den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen in der NVL und wird als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2015).

Die Operationalisierung aller vorgenannten patientenrelevanten Endpunkte entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
D1680C00001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

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

Studie D1680L00002

In der Studie wurde eine Blockrandomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) sowie die Stratifizierung nach Alter $<75/\geq 75$ Jahre erfolgte zentral und unabhängig durch ein IWRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Verblindung wurde auch bei notwendiger Titrierung des Sulfonylharnstoffs in Abhängigkeit von Laborwerten mittels einer Double-Dummy-Technik aufrechterhalten und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studie wurde eine Blockrandomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) sowie die Stratifizierung nach kardiovaskulärem Risiko und Nierenfunktion erfolgte zentral und unabhängig durch ein IWRS. Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet und die Verblindung konnte im Fall eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studienpopulation. Da der Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur mit dem Bruch der Randomisierung möglich war, wird für diesen Vergleich das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt (ZP zVT).

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypo- glykämien	Gewichts- veränder- ung	Uner- wünschte Ereignisse	Folge- komplika- tionen	Kardio-/ zerebro- vaskuläre Morbidität und Mortalität	Gesamt- mortalität
D1680C00001	ja	ja	ja	nein	ja ^a	nein ^b
D1680L00002	ja	ja	ja	nein	ja ^a	nein ^b
D1680C00003	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet.						
b: Mortalität wurde in diesen Studien nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse untersucht. Insgesamt gab es in der Studie D1680C00001 vier Todesfälle in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und zwei Todesfälle in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe nach 104 Wochen. In der Studie D1680L00002 gab es jeweils einen Todesfall in jeder Behandlungsgruppe.						

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

Studie	Hyper- osmolare bzw. keto- azidotische Komata	Stationäre Behandlungen	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Ausmaß der Blutzucker- senkung (HbA1c)	Gemeinsame Betrachtung Hypo- glykämien und HbA1c
D1680C00001	nein	nein	nein	ja	ja
D1680L00002	nein	nein	nein	ja	ja
D1680C00003	nein	ja	ja	ja	ja
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin					

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu hyperosmolaren Komata liegen keine relevanten Studiendaten vor.

Verwendete Daten

Für die Studie D1680C00001 wurde sowohl zu Woche 52 als auch zu Woche 104 die aktuellste Studiendatenbank (Longterm-Database) verwendet. Die Daten aus dem Studienbericht zu Woche 52 wurden auf Basis der sogenannten Shortterm-Database ausgewertet. Somit kann es bei den in diesem Anwendungsgebiet präsentierten Daten zu Woche 52 zu Abweichungen durch nachgemeldete Ereignisse kommen.

Die Ergebnisse der Studie D1680C00003 sind jeweils für diejenige Population der Patienten dargestellt, die im Rahmen einer SOC-Behandlung mit Metformin+Saxagliptin bzw. Metformin+Placebo behandelt wurde (Zielpopulation). Um den Zulassungsstatus der verwendeten Arzneimittel (Saxagliptin, Metformin, Sulfonylharnstoff) zu berücksichtigen

und um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) zu ermöglichen, wurden folgende weitere Selektionskriterien angewendet: Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <45 mL/min wurden ausgeschlossen, da Saxagliptin in Kombination mit Metformin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (Merck, 2015). Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die eine Kreatinin-Clearance ≥ 50 mL/min und <60 mL/min aufwiesen, da diese Patienten in der Studie D1680C00003 mit der für Patienten mit moderater Niereninsuffizienz nicht labelkonformen Saxagliptin-Dosierung von 5 mg behandelt wurden (AstraZeneca, 2015a). Auch Patienten, die eine Kreatinin-Clearance ≥ 45 mL/min und <50 mL/min mit einer Metformin-Dosis von mehr als 1000 mg/Tag erhielten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen (Merck, 2015). Patienten, die weitere Kontraindikationen gegen Metformin aufwiesen, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen. Im Interventionsarm werden die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu Saxagliptin mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC), mit Ausnahme von Sulfonylharnstoff, behandelt wurden. Im Vergleichsarm werden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Onglyza® in Add-on Kombination mit Metformin ein Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin+SOC (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen Sulfonylharnstoff beinhaltet) und Metformin+Placebo+SOC+SU (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen DPP-4-Inhibitor beinhaltet). Dieser Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Darstellung der Ergebnisse als „D1680C0003 – Zielpopulation zVT (ZP zVT)“ bezeichnet.

Die Daten für die Zielpopulation zVT wurden post hoc analysiert.

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 sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus

- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

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 4-17: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. ^a
D1680L00002	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. ^a
D1680C00003	Anhand der Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache.
a: Mortalität wurde in diesen Studien nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Insgesamt gab es in der Studie D1680C00001 vier Todesfälle in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und zwei Todesfälle in der Metformin+Glipizid-Gruppe nach 104 Wochen. In der Studie D1680L00002 gab es jeweils einen Todesfall in jeder Behandlungsgruppe.	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Gesamtmortalität wurde in der Studie D1680C00003 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist somit für die Studienpopulation niedrig, aufgrund des Randomisierungsbruchs jedoch für die ZP zVT-Auswertung hoch.

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 4-19: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR ^c [95%-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
	N=8280		N=8212		
Gesamtmortalität	420 (5,10)	2,50	378 (4,60)	2,26	1,11 [0,96;1,27]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin +SOC		Metformin+Placebo+SOC +SU		
	N=1299		N=39		
Gesamtmortalität	31 (2,4)	1,15	5 (12,8)	6,54	0,17 [0,07;0,49]
a: Es wurden auch Patienten gezählt, die ihre Einwilligung zurückgezogen hatten und dann starben. Patienten, die die Studie regulär beendeten und dann starben, werden hier nicht gezählt. b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen c: basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.					

In Tabelle 4-19 sind die Ergebnisse zur Gesamtmortalität für die Studie D1680C00003 dargestellt.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für den Endpunkt Gesamtmortalität vor.

In der ZP zVT ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC.

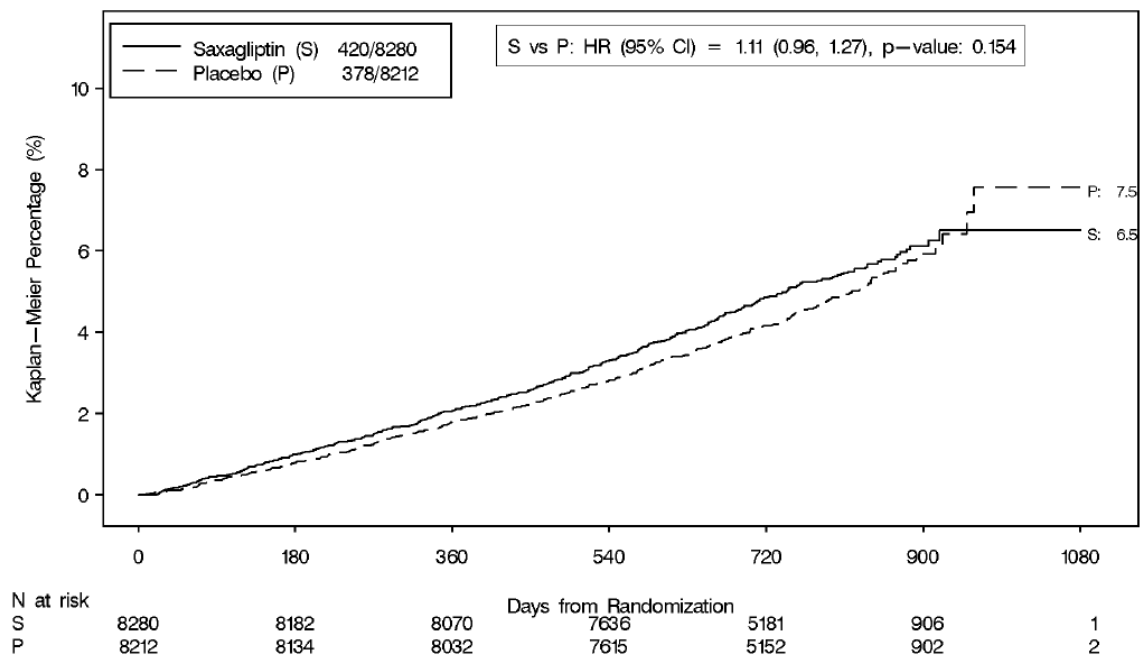


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

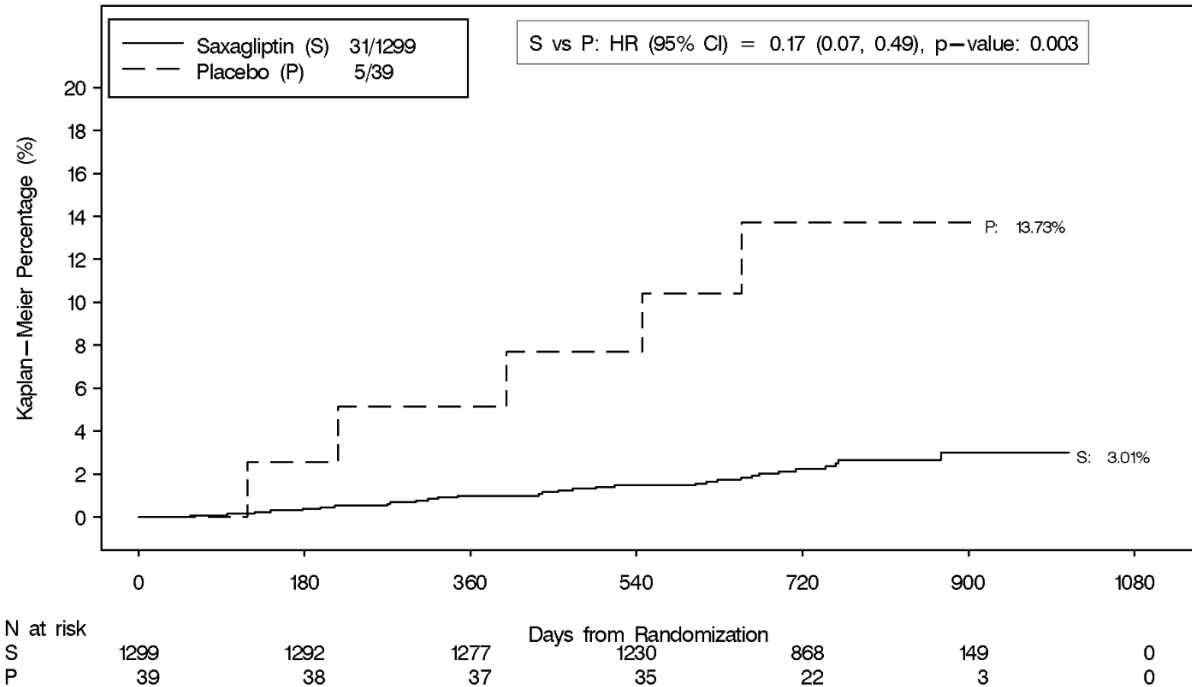


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der in diesen Studien erfasste Endpunkt Gesamtmortalität wird in Deutschland ebenso erfasst wie in anderen Ländern. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre 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 4-20: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

Studie	Operationalisierung
D1680C00001 ^a	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 52 Wochen und innerhalb von 104 Wochen. Die Definition der kardialen Ereignisse basiert auf einer vordefinierten Liste von Preferred Terms.
D1680L00002 ^a	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 52 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (System Organ Class) von einem unabhängigen Komitee.
D1680C00003	Kombinierter kardio-/zerebrovaskulärer Endpunkt: • Kardiovaskulärer Tod • Nicht tödlicher Myokardinfarkt • Nicht tödlicher Schlaganfall Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt wird erreicht, sobald eines der oben gelisteten Ereignisse eintritt. Die Zeit bis zum Eintreten des ersten Ereignisses aus dem kombinierten Endpunkt entspricht der primären Wirksamkeitsvariable. Zusätzlich zu dem kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt werden die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall separat betrachtet. Darüber hinaus werden die Variablen alle Myokardinfarkte und alle Schlaganfälle analysiert.
a: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet.	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00001 ^a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002 ^a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
a: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet. SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001 und D1680L00002

In den Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden kardiale Ereignisse zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität verwendet. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (System Organ Class) Kardiale Ereignisse vor. In der System-Organ-Class-Ebene sind kardiale Ereignisse angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt verblindet. Der Endpunkt wurde jeweils bei behandelten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set). Für diesen Endpunkt ist das Verzerrungspotenzial für beide Studien als niedrig einzustufen.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall war der primäre Endpunkt der Studie D1680C00003. Für die primäre Auswertung wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer dieser drei Komponenten betrachtet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei randomisierten Patienten erhoben (ITT). Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt ist für die Studienpopulation niedrig, aufgrund des Randomisierungsbruchs jedoch für die ZP zVT-Auswertung hoch.

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 4-22: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glipizid				
52 Wochen	428	21 (4,9)	430	20 (4,7)	1,06 [0,56;1,98]	1,05 [0,58;1,92]	0,00 [-0,03;0,03]
104 Wochen	428	28 (6,5)	430	29 (6,7)	0,97 [0,57;1,66]	0,97 [0,59;1,60]	0,00 [-0,04;0,03]
D1680L00002	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glimepirid				
52 Wochen	359	16 (4,5)	359	27 (7,5)	0,57 ^a [0,30;1,08]	0,59 [0,32;1,08]	-0,03 [-0,07;0,00 ^b]
a: lokale Berechnung; nicht adjustiert b: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 0,00 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko							

Studie D1680C00001 und D1680L00002

In der Studie D1680C00001 zeigte sich weder nach 52 noch nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Glipizid. Die Anzahl der kardialen Ereignisse war in beiden Gruppen gering.

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

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 waren nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in den Sicherheitsendpunkten zu zeigen. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an kardialen Ereignissen hat dieser Endpunkt nur eine geringe Aussagekraft. Besser zur Interpretation der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität sind daher die Ergebnisse der Studie D1680C00003 geeignet, die in Tabelle 4-23 dargestellt sind.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
	N=8280		N=8212		
Kombinierter Endpunkt ^d	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 [0,89;1,12]
Einzelkomponenten					
CV Tod	269 (3,2)	1,60	260 (3,2)	1,56	1,03 [0,87;1,22]
nicht tödlicher Myokardinfarkt	240 (2,9)	1,46	260 (3,2)	1,60	0,92 [0,77;1,09]
nicht tödlicher Schlaganfall	143 (1,7)	0,87	123 (1,5)	0,75	1,15 [0,91;1,47]
alle Myokardinfarkte	265 (3,2)	1,61	278 (3,4)	1,71	0,95 [0,80;1,12]
alle Schlaganfälle	157 (1,9)	0,95	141 (1,7)	0,86	1,11 [0,88;1,39]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
	N=1299		N=39		
Kombinierter Endpunkt ^d	57 (4,4)	2,16	3 (7,7)	3,99	0,54 [0,20;2,20]
Einzelkomponenten					
CV Tod	17 (1,3)	0,63	3 (7,7)	3,92	0,15 [0,05;0,66]
nicht tödlicher Myokardinfarkt	25 (1,9)	0,94	1 (2,6)	1,33	0,71 [0,15;12,62]
nicht tödlicher Schlaganfall	17 (1,3)	0,64	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
alle Myokardinfarkte	28 (2,2)	1,06	1 (2,6)	1,33	0,80 [0,17;14,19]
alle Schlaganfälle	17 (1,3)	0,64	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen c: basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood. d: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. CV: kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation					

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95 %-KI]
ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigt sich in Bezug auf den kombinierten Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall sowie bei der Betrachtung aller Myokardinfarkte und aller Schlaganfälle, zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der ZP zVT zeigt sich für den kardiovaskulären Tod ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für den kombinierten Endpunkt, den nicht tödlichen Myokardinfarkt und alle Myokardinfarkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die nicht tödlichen Schlaganfälle und alle Schlaganfälle ist das HR nicht berechenbar.

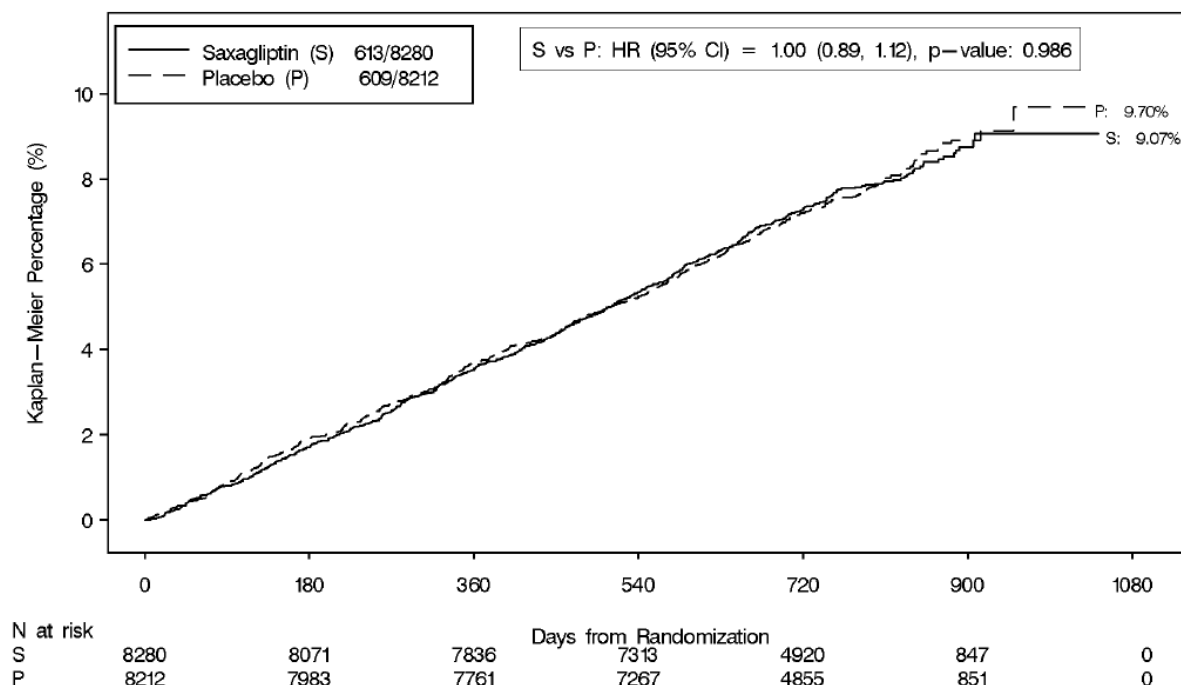


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

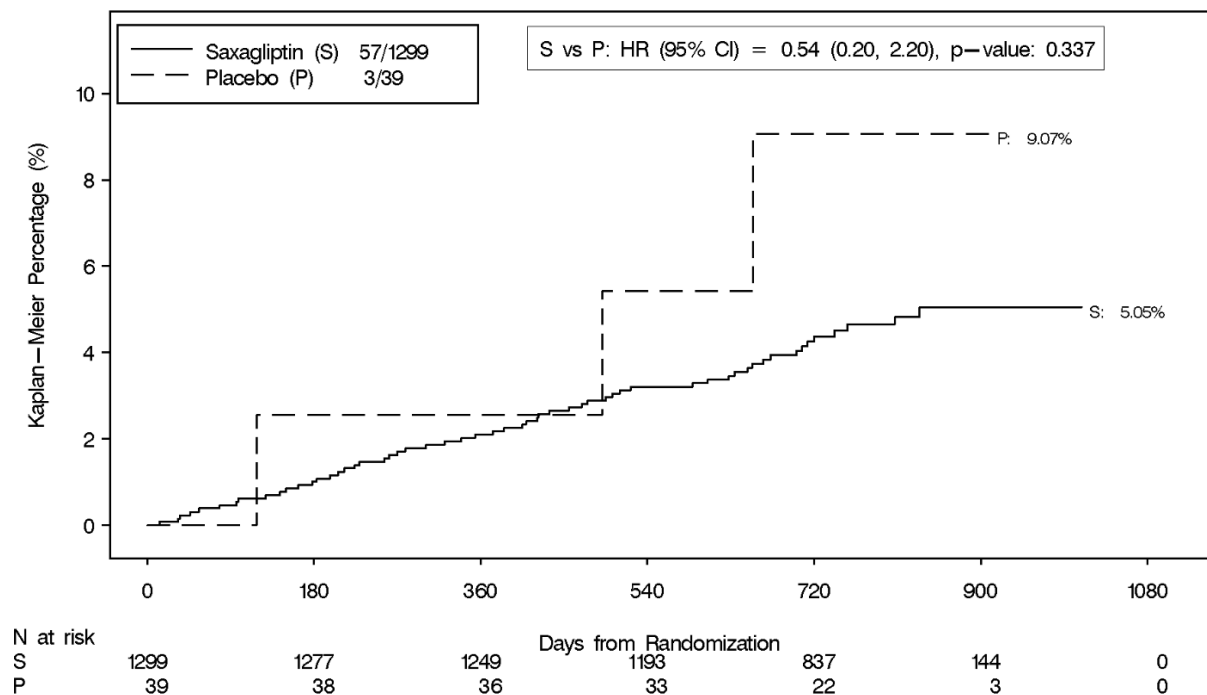


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

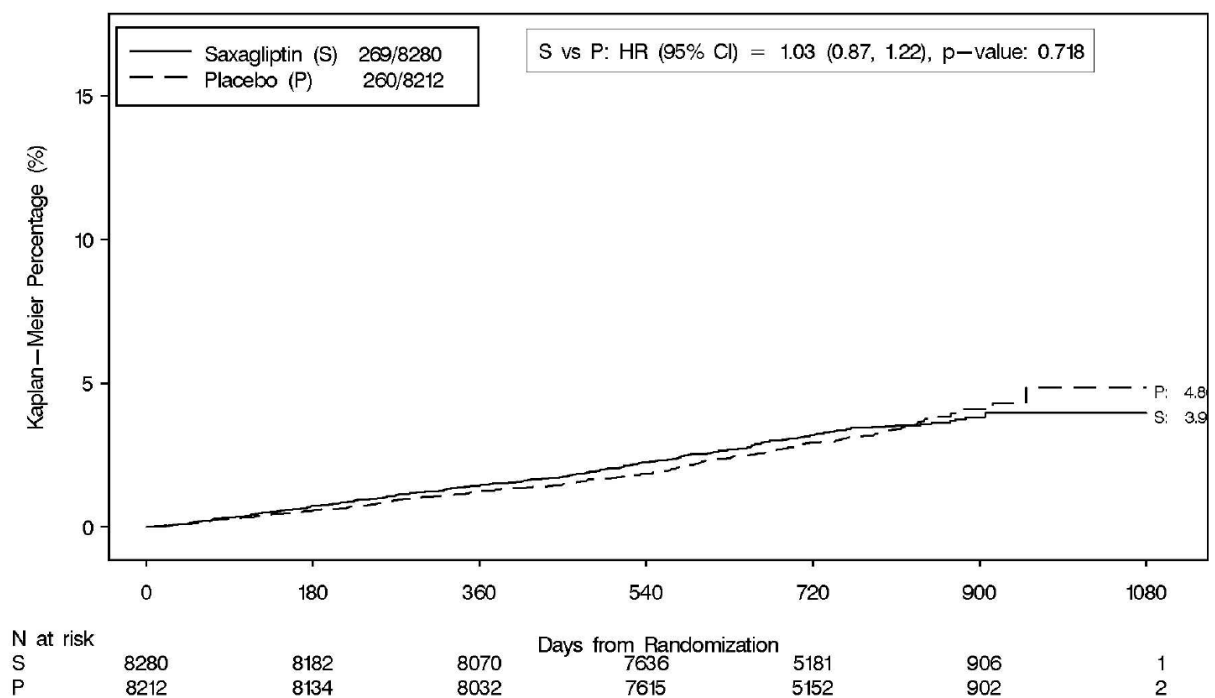


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

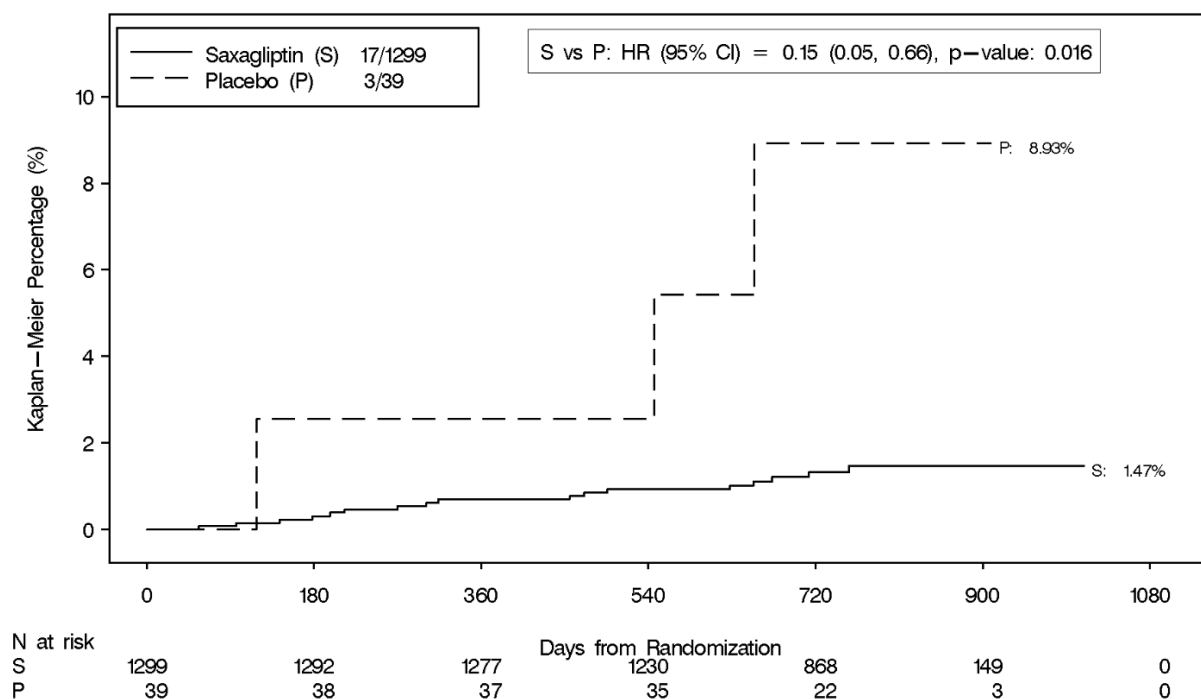


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

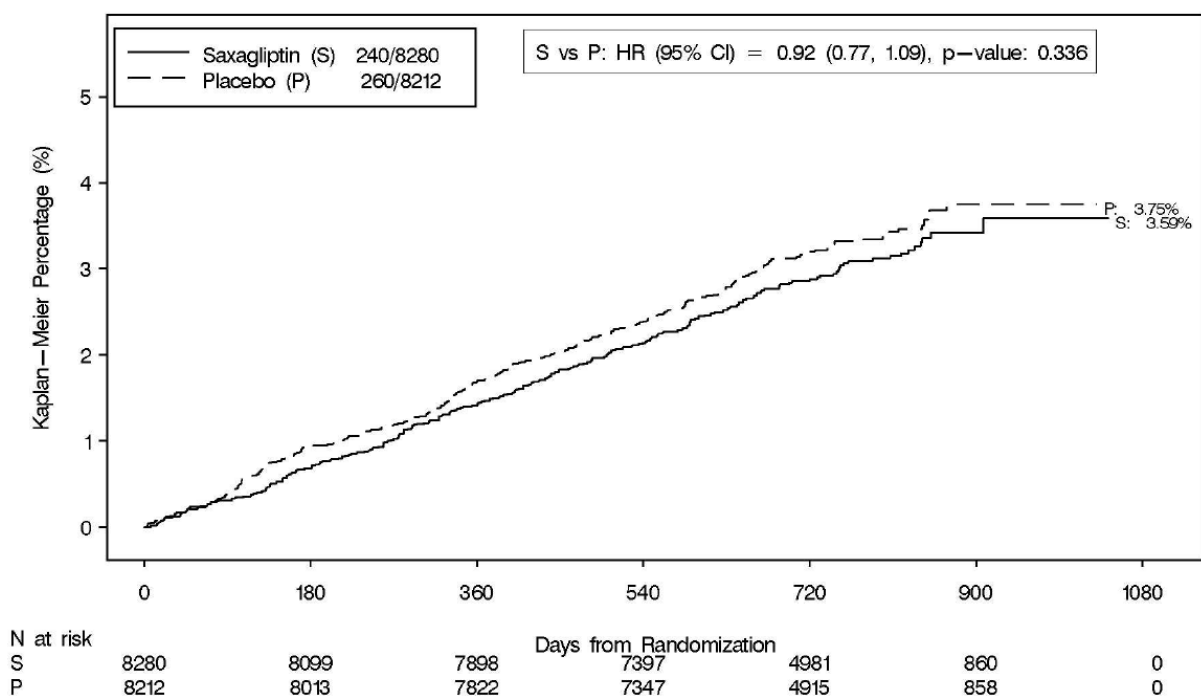


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

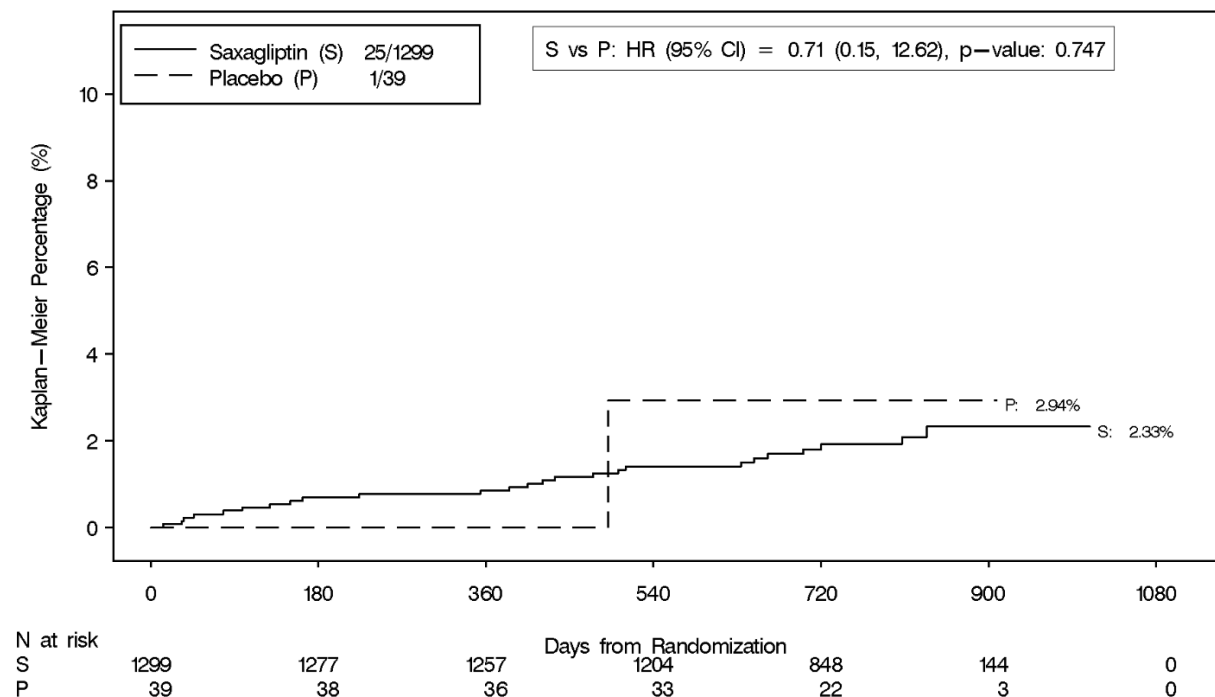


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

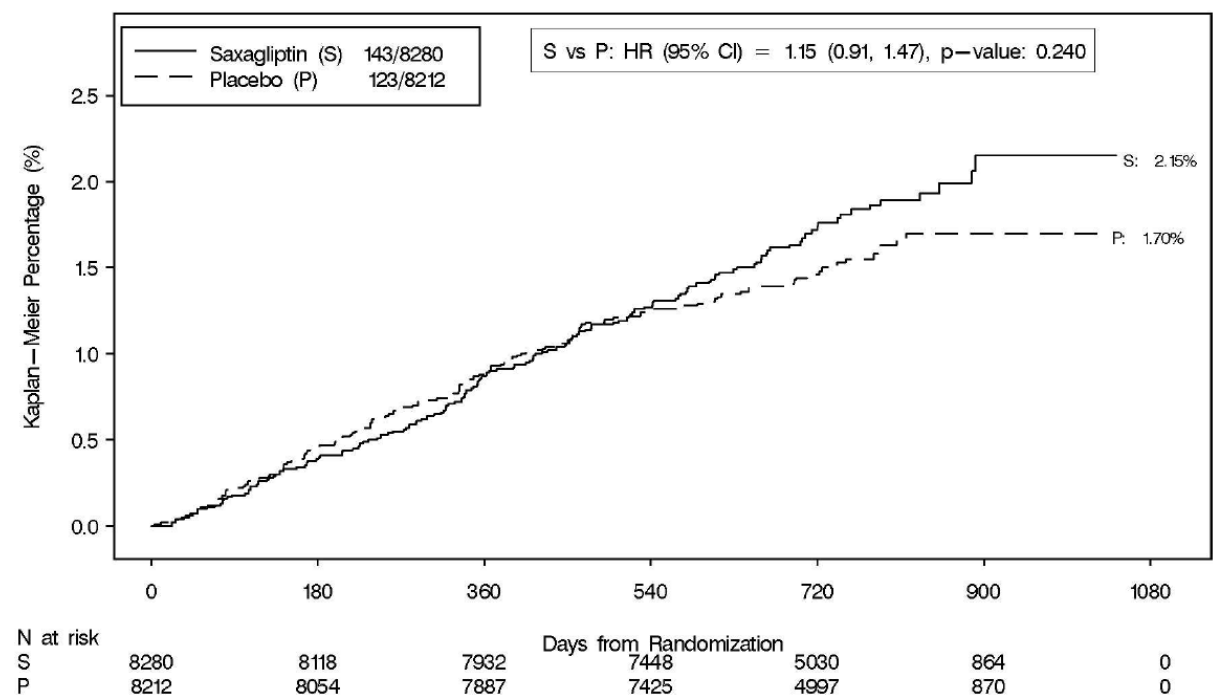


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

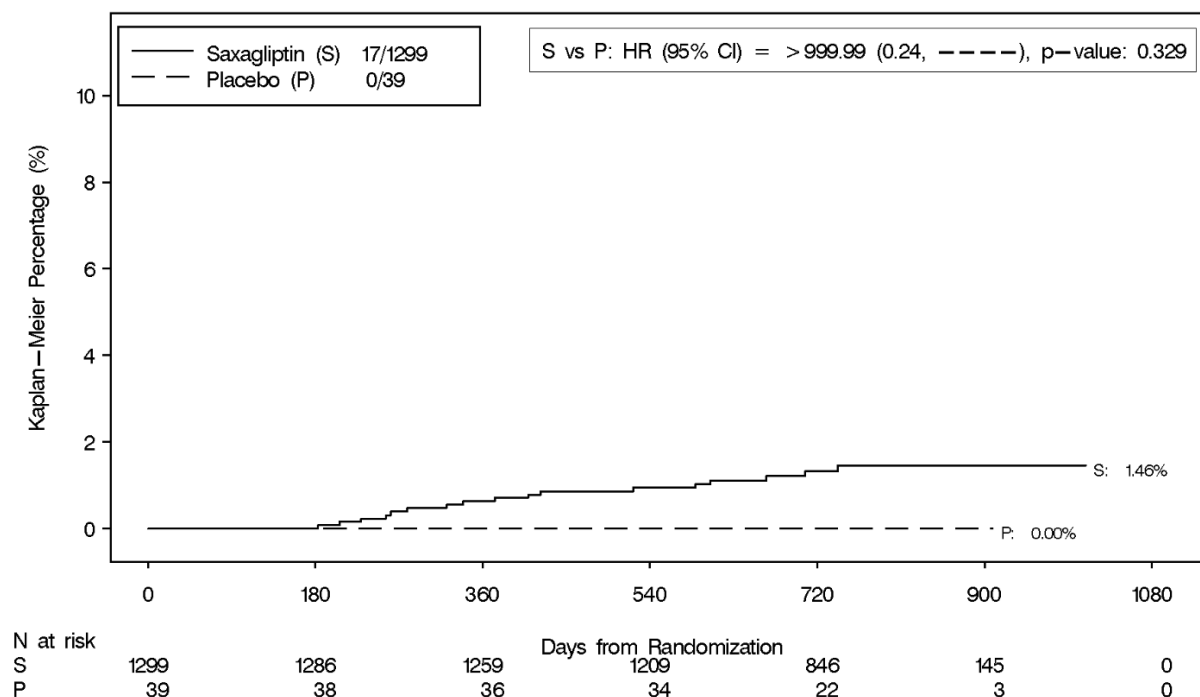


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

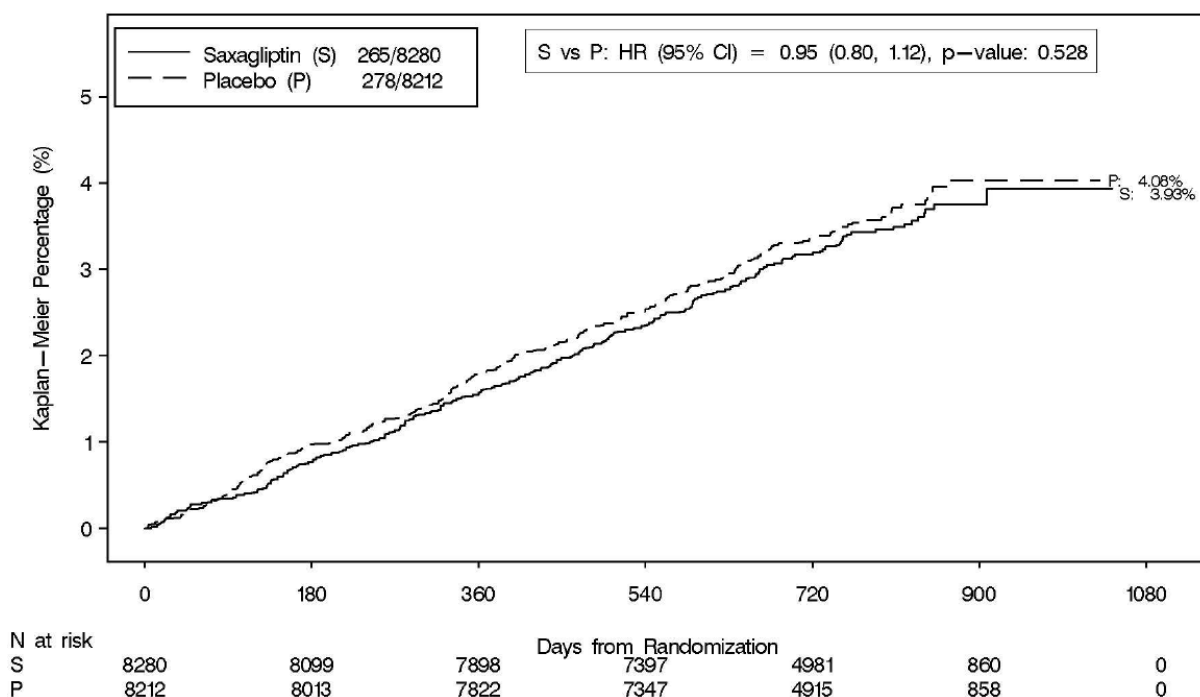


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

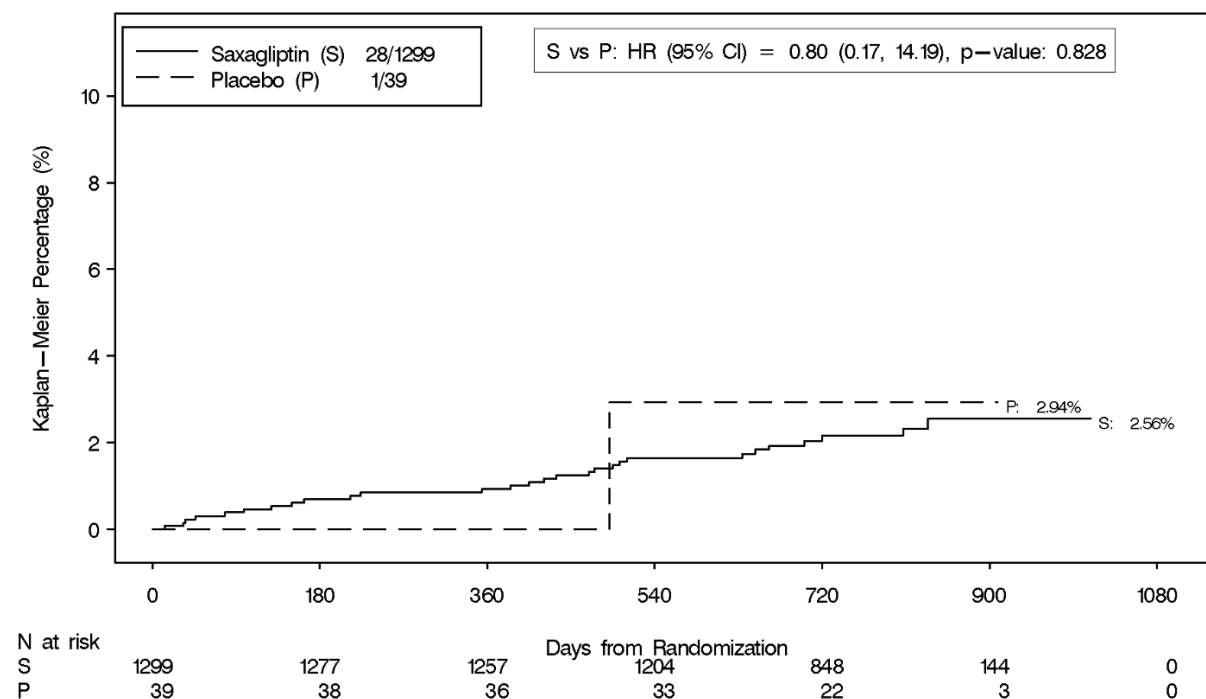


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

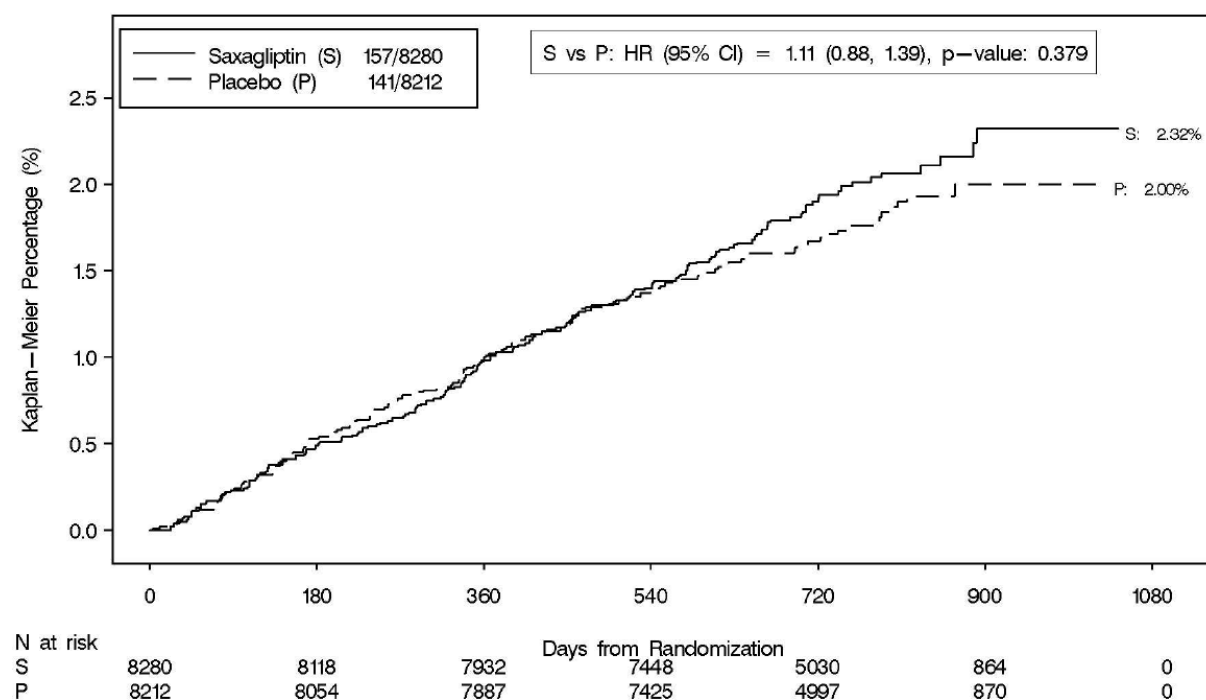


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

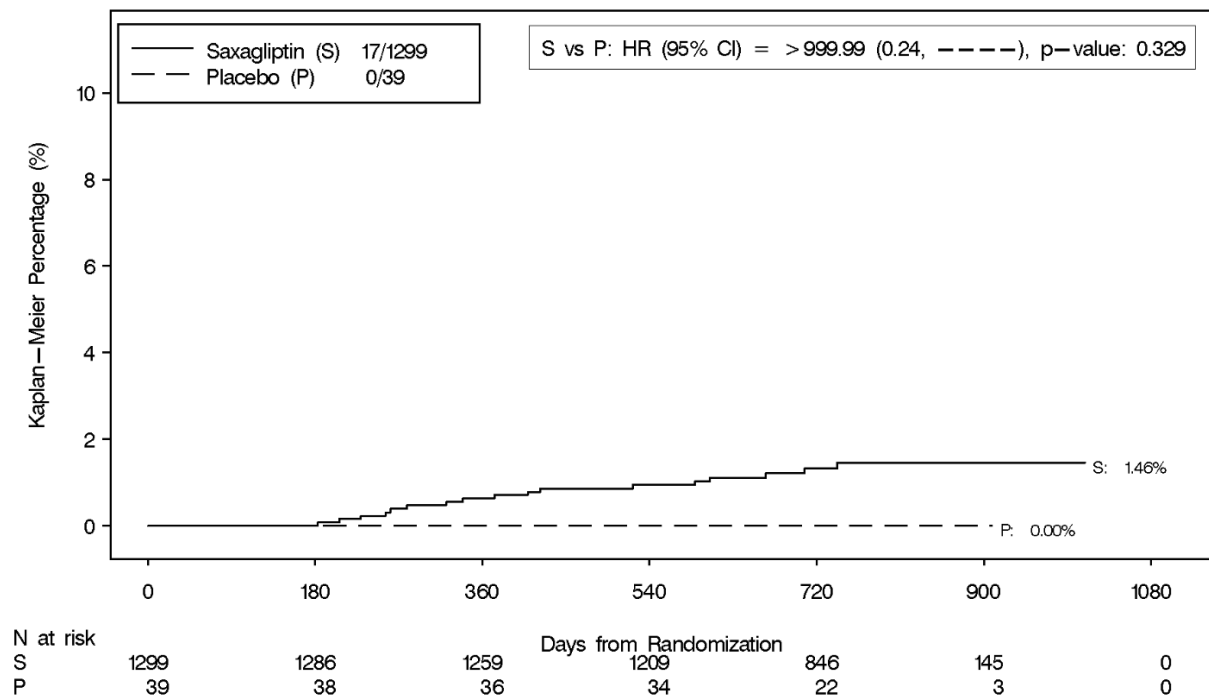


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da dieses Vorgehen in der Erstbewertung von Onglyza® vom G-BA bereits als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013d). Die Studie D1680C00003 wird ebenfalls nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären sowie zerebrovaskulären Folgeerkrankungen durch eine adäquate Diagnostik und Therapie des Typ-2-Diabetes und der assoziierten Risikofaktoren ist ein zentrales Ziel in der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zahlen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes haben gezeigt, dass 26,0% der Frauen und 20,6% der Männer, die an einem diagnostizierten Diabetes mellitus leiden, als Langzeiterkrankung eine Herzkomplikation

erleiden (Robert Koch Institut, 2011). Die NVL empfiehlt vorrangig, durch eine adäquate antihyperglykämische Einstellung einer Makroangiopathie vorzubeugen, wobei es langfristig das Auftreten von mikrovaskulären Ereignissen zu verringern gilt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL enthaltenen Empfehlungen wider. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT

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

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.3.2 wird daher zunächst das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c) und dann das Auftreten von Hypoglykämien getrennt voneinander operationalisiert und beschrieben. Im Anschluss werden diese Endpunkte gemeinsam betrachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3). Die Methodik, anhand welcher die gemeinsame Betrachtung vorgenommen wurde, kann Tabelle 4-5 entnommen werden.

4.3.1.3.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 / 104 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche Wert vor Woche 52 / 104 (LOCF) betrachtet.) anhand Anzahl Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle innerhalb von 52 / 104 Wochen Zusätzlich wird eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt.
D1680L00002	anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche Wert vor Woche 52 (LOCF) betrachtet.) anhand Anzahl Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle innerhalb von 52 Wochen Zusätzlich wird eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt.
D1680C00003	anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 / 104 / Behandlungsende mittels Repeated-Measures-Analyse
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; LOCF: Last observation carried forward	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

Das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) wurde in dieser Studie als Differenz der adjustierten Mittelwerte der HbA1c-Werte in Woche 52 und Woche 104 und des adjustierten Mittelwertes des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (Analysis of Covariance, ANCOVA) und war primärer Endpunkt der Studie. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) anhand des HbA1c-Wertes in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt.

Studie D1680L00002

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) war ein sekundärer Endpunkt der Studie D1680L00002 und wurde wie in der Studie D1680C00001 anhand der Differenz der

adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt (ANCOVA). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) anhand des HbA1c-Wertes in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Studie D1680C00003

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) war ein weiterer Endpunkt der Studie D1680C00003 und wurde wie in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 anhand der Differenz der adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52 und Woche 104 sowie zu Behandlungsende relativ zum Wert bei Studienbeginn beurteilt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant mit einem Repeated-Measures-Modell statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) anhand des HbA1c-Wertes ist für die Studienpopulation niedrig, aufgrund des Randomisierungsbruchs jedoch für die ZP zVT-Auswertung hoch.

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 4-26: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (D1680C00001, D1680L00002)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^b (in %) MWD (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)	Endwert (in %) Mittelwert (SE)	Veränderun- g (in %) Mittelwert ^a (SE)	N	Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)	Endwert (in %) Mittelwert (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert ^a (SE)	
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Glipizid				
52 Wochen	423	7,65 (0,044)	7,09 (0,051)	-0,57 (0,040)	423	7,65 (0,041)	6,99 (0,046)	-0,66 (0,040)	0,09 (0,056) [-0,02;0,20]
104 Wochen	423	7,65 (0,044)	7,27 (0,050)	-0,38 (0,040)	423	7,65(0,041)	7,27 (0,046)	-0,38 (0,040)	0,00 (0,057) [-0,11;0,11]
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Glimepirid				
52 Wochen	353	7,59 (0,035)	7,16 (0,039)	-0,44 (0,036)	345	7,62 (0,035)	6,97 (0,041)	-0,64 (0,036)	0,20 (0,051) [0,10;0,30]
a: adjustierter Mittelwert									
b: ANCOVA Modell; Behandlungsunterschied=zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie									
ANCOVA: Analysis of covariance; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler									

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied (in %) MWD (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)	Endwert (in %) Mittelwert (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert ^a (SE)	N	Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)	Endwert (in %) Mittelwert (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert ^a (SE)	
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Glipizid				
52 Wochen	423	7,65 (0,044)	n.b.	-0,59 (0,035)	423	7,65 (0,041)	n.b.	-0,66 (0,035)	0,07 (0,049) [-0,03;0,17]
104 Wochen	423	7,65 (0,044)	n.b.	-0,41 (0,041)	423	7,65 (0,041)	n.b.	-0,35 (0,043)	-0,05 (0,059) [-0,17;0,06]
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Glimepirid				
		N=356				N=353			
52 Wochen	285	7,59 (0,035)	7,04 (0,036)	-0,41 (0,038)	279	7,62 (0,035)	6,85 (0,037)	-0,61 (0,038)	0,20 (0,054) [0,09;0,30]
	N	Ausgangswert (in %) Mittelwert (SD)	Endwert (in %) Mittelwert (SD)	Veränderung (in %) Mittelwert ^a (SE)	N	Ausgangswert (in %) Mittelwert (SD)	Endwert (in %) Mittelwert (SD)	Veränderung (in %) Mittelwert ^a (SE)	MWD (SE) [95%-KI]
D1680C00003 - SP	Saxagliptin+SOC				Placebo+SOC				
		N=8129				N=8070			
52 Wochen	6911	7,98 (1,417)	7,59 (1,378)	-0,41 (0,027)	6772	7,98 (1,423)	7,93 (1,479)	-0,06 (0,027)	-0,35 (0,020) [-0,39;-0,31]
104 Wochen	5999	7,98 (1,417)	7,61 (1,436)	-0,36 (0,027)	5822	7,98 (1,423)	7,91 (1,524)	-0,07 (0,027)	-0,30 (0,021) [-0,34;-0,26]
Behandlungs- ende	6127	7,98 (1,417)	7,64 (1,447)	-0,33 (0,027)	5919	7,98 (1,423)	7,95 (1,529)	-0,03 (0,027)	-0,31 (0,021) [-0,35;-0,26]

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

D1680C00003 - ZP zVT		Metformin+Saxagliptin+SOC			Metformin+Placebo+SOC+SU				
		N=1274				N=38			
52 Wochen	1127	7,39 (1,221)	7,00 (1,094)	-0,53 (0,296)	33	8,42 (1,586)	7,69 (1,446)	-0,41 (0,343)	-0,12 (0,175) [-0,47;0,22]
104 Wochen	1005	7,39 (1,221)	7,06 (1,215)	-0,47 (0,296)	29	8,42 (1,586)	7,74 (1,423)	-0,44 (0,346)	-0,03 (0,181) [-0,39;0,33]
Behandlungs- ende	1023	7,39 (1,221)	7,08 (1,207)	-0,45 (0,296)	30	8,42 (1,586)	7,69 (1,561)	-0,48 (0,345)	0,04 (0,180) [-0,32;0,39]
a: adjustierter Mittelwert HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berichtet; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.									

Studie D1680C00001

Die aktivkontrollierte Studie D1680C00001 (Tabelle 4-26) zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid bei der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c). Als Nicht-Unterlegenheitsschranke war im Protokoll ein Unterschied von 0,35% festgelegt. Beide Therapiearme in der Studie zeigen eine adäquate Blutzuckerkontrolle nach 52 Wochen (Metformin+Saxagliptin: -0,57%, Metformin+Glipizid: -0,66%) und nach 104 Wochen (Metformin+Saxagliptin: -0,38%, Metformin+Glipizid: -0,38%). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Therapieoptionen.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 gab es in der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine höhere HbA1c-Reduktion von 0,20% gegenüber Metformin+Saxagliptin. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant aber gemäß der unter Tabelle 4-5 beschriebenen Methodik nicht klinisch relevant, da das gesamte Konfidenzintervall unterhalb der klinischen Relevanzgrenze von 0,35% lag.

Die Repeated-Measures-Analyse (Tabelle 4-27) bestätigt die Robustheit der Ergebnisse für die Studien D1680C00001 und D1680L00002.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studie D1680C00003 wurde das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 / 104 / Behandlungsende mittels Repeated-Measures-Analyse erfasst. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 4-27 für die Studienpopulation und die ZP zVT dargestellt.

Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation zeigen beide Therapiearme eine Blutzuckersenkung nach 52 Wochen (Saxagliptin+SOC: -0,41%, Placebo+SOC: -0,06%) und nach 104 Wochen (Saxagliptin+SOC: -0,36%, Placebo+SOC: -0,07%). Der Gruppenunterschied ist statistisch signifikant, jedoch, gemessen an der Relevanzschwelle von 0,35%, nicht klinisch relevant. Bei Behandlungsende zeigt der Therapiearm Saxagliptin+SOC eine Blutzuckersenkung von -0,33%, der Vergleichsarm Placebo+SOC weist eine Blutzuckersenkung von -0,03% auf. Auch der Unterschied zu Behandlungsende ist statistisch signifikant zugunsten von Saxagliptin+SOC, jedoch ist der Behandlungsunterschied nicht klinisch relevant.

Für die ZP zVT zeigt sich bzgl. der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c) zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Als unterstützende Wirksamkeitsmessung wurden in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 die Studienabbrüche (aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle) oder die Notfallmedikation (aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle verabreicht) erhoben. Für die Studie D1680C00003 ist diese Analyse nicht sinnvoll, da entsprechend dem Studiendesign eine unzureichende glykämische Kontrolle innerhalb der Studie behandelt werden konnte und nicht zum Studienabbruch führte.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid				
52 Wochen	426	65 (15,3)	426	51 (12,0)	1,32 [0,89;1,96]	1,27 [0,91;1,79]	0,03 [-0,01;0,08]
104 Wochen	426	194 (45,5)	426	203 (47,7)	0,92 [0,70;1,20]	0,96 [0,83;1,10]	-0,02 [-0,09;0,05]
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid				
52 Wochen	356	28 (7,9)	353	18 (5,1)	1,59 [0,86;2,93]	1,54 [0,87;2,74]	0,03 [-0,01;0,06]
a: lokale Berechnung, nicht adjustiert ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko							

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da dieses Vorgehen in der Erstbewertung von Onglyza[®] vom G-BA bereits als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013d). Die Studie D1680C00003 wird ebenfalls nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden unterscheiden.

Zeitlicher Verlauf der HbA1c-Senkung

In den beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden die jeweiligen Prüf- und Vergleichspräparate gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation dosiert.

Sulfonylharnstoffe sind stark blutzuckersenkende Medikamente, was sich am Kurvenverlauf der HbA1c-Mittelwerte für beide Behandlungsgruppen ablesen lässt (Abbildung 16 und Abbildung 17).

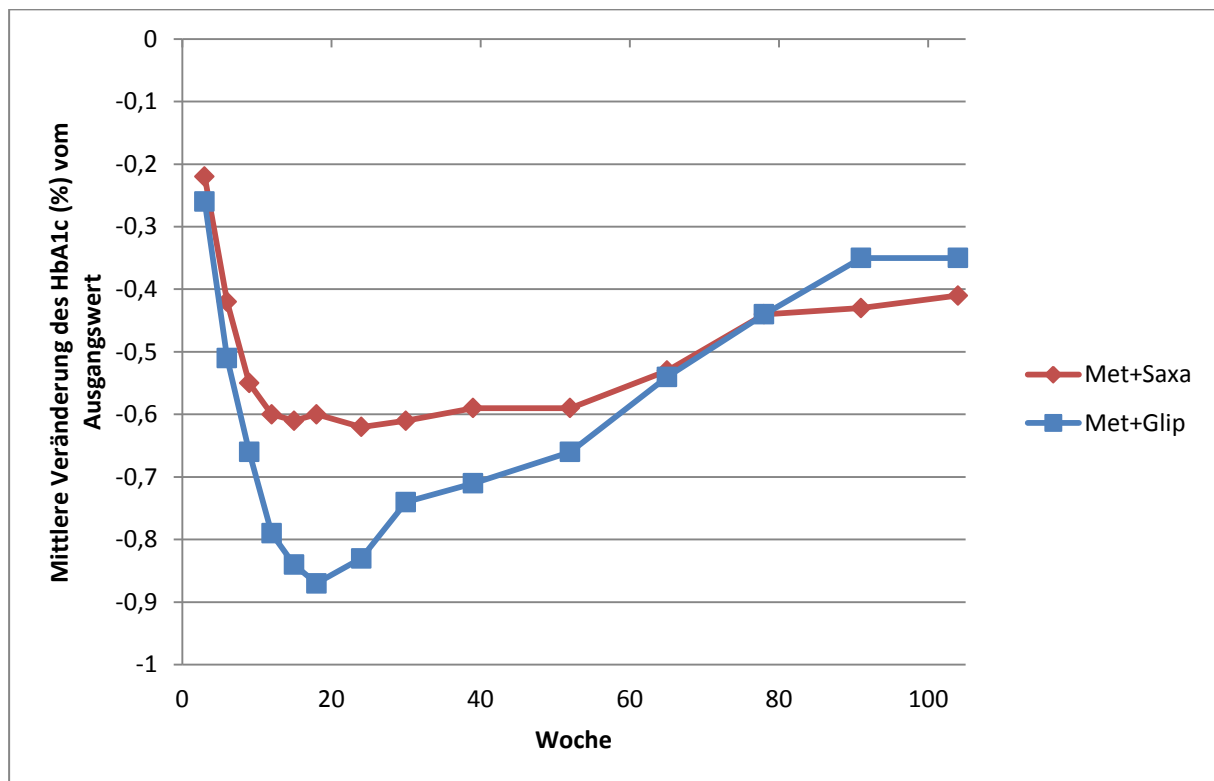


Abbildung 16: HbA1c-Kurvenverlauf in Studie D1680C00001, Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid

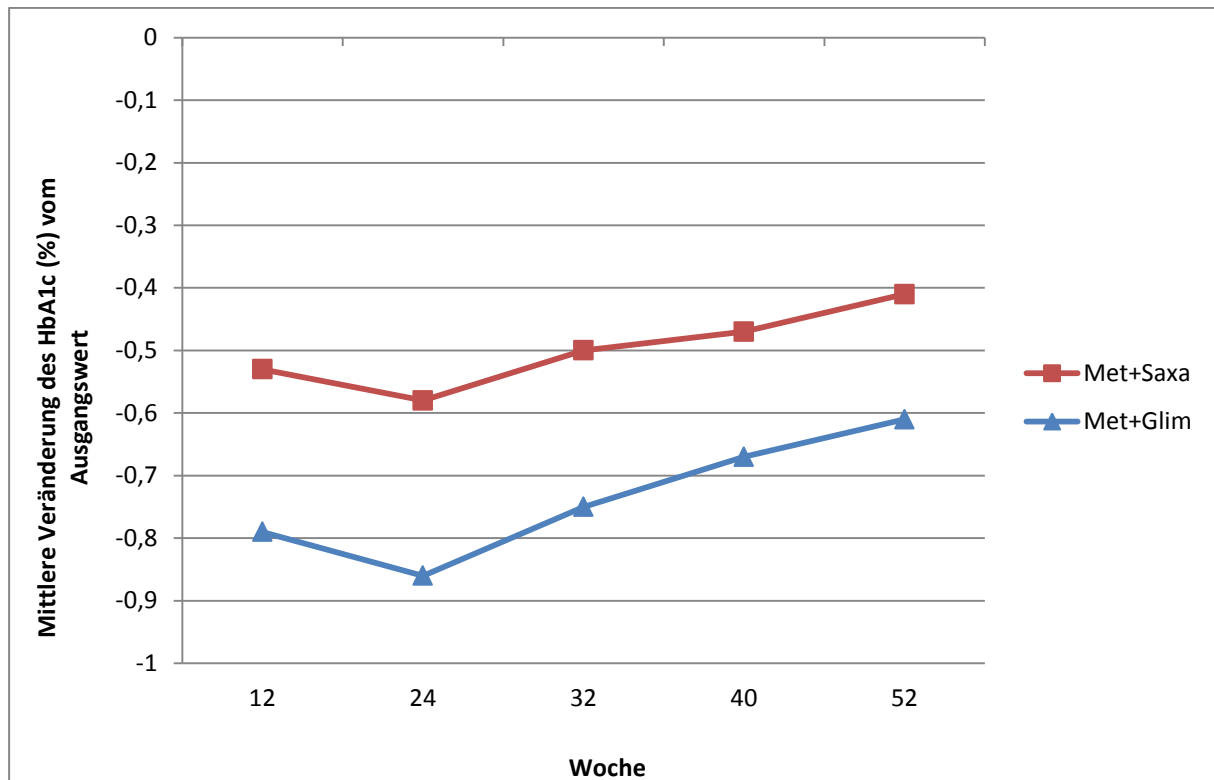


Abbildung 17: HbA1c-Kurvenverlauf in Studie D1680L00002, Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid

Sulfonylharnstoffe haben im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika am Anfang der Therapie eine schnellere und ausgeprägtere Wirkung auf die Reduktion der Glukosekonzentrationen, zeichnen sich aber im zeitlichen Verlauf durch einen schnelleren Wirkungsverlust aus (UK Prospective Study Group, 1998; Kahn et al., 2006).

Durch dieses substanzklassenspezifische Phänomen der Sulfonylharnstoffe wurde bei Berücksichtigung der in der Studie D1680C00001 präspezifizierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,35% das Kriterium der Nichtunterlegenheit für die mittleren HbA1c-Werte zu Woche 18 (Studie D1680C00001) bzw. zu den Visiten der Woche 24 und Woche 52 (Studie D1680L00002) nicht erfüllt. Zu allen anderen Messzeitpunkten war das Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt (Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30). Insgesamt ist mit diesem Ergebnis gemäß der EMA die Nichtunterlegenheit von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid in Bezug auf die Blutzuckersenkung gewährleistet (EMA, 2011). Auch der G-BA schlussfolgert, dass die beiden Therapien hinsichtlich der langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar sind (G-BA, 2013d).

Tabelle 4-29: Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (D1680C00001)

Differenz der adjustierten Veränderung vom Ausgangswert vs Met+Glip				
Repeated-Measures Analyse				
Woche	Met+Saxa	Met+Glip	Differenz	95%-KI
3	-0,22	-0,26	0,04	[-0,05;0,13]
6	-0,42	-0,51	0,09	[-0,00;0,18]
9	-0,55	-0,66	0,12	[0,03;0,21]
12	-0,6	-0,79	0,19	[0,10;0,28]
15	-0,61	-0,84	0,22	[0,13;0,32]
18	-0,6	-0,87	0,26	[0,17;0,36]
24	-0,62	-0,83	0,22	[0,12;0,31]
30	-0,61	-0,74	0,13	[0,04;0,22]
39	-0,59	-0,71	0,12	[0,02;0,21]
52	-0,59	-0,66	0,07	[-0,03;0,17]
65	-0,53	-0,54	0,01	[-0,08;0,11]
78	-0,44	-0,44	0	[-0,11;0,10]
91	-0,43	-0,35	-0,08	[-0,19;0,03]
104	-0,41	-0,35	-0,05	[-0,17;0,06]

Tabelle 4-30: Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (D1680L00002)

Differenz der adjustierten Veränderung vom Ausgangswert vs Met+Glim				
Repeated-Measures Analyse				
Woche	Met+Saxa	Met+Glim	Differenz	95%-KI
12	-0,53	-0,79	0,26	[0,19; 0,34]
24	-0,58	-0,86	0,27	[0,18; 0,36]
32	-0,5	-0,75	0,25	[0,16; 0,34]
40	-0,47	-0,67	0,2	[0,10; 0,29]
52	-0,41	-0,61	0,2	[0,11; 0,40]

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Als wesentliches langfristiges Ziel der antihyperglykämischen Therapie wird in der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus die Verminderung mikrovaskulärer Folgekomplikationen genannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Basierend auf der in klinischen Studien gezeigten möglichen Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse durch medikamentöse Maßnahmen empfiehlt die NVL dabei, einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% anzustreben. Die Abwägung von Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (speziell im Hinblick auf deren Effekte auf Hypoglykämien und Gewichtszunahme) soll dabei bei der Festlegung der individuellen Therapieziele berücksichtigt werden. In der Studie

D1680C00001 konnte die Dosis von Glipizid in 3-wöchigen Intervallen auf bis zu 20 mg erhöht werden und ggf. bei Auftreten einer Hypoglykämie erneut reduziert werden. In der Studie D1680L00002 konnte die Glimepiriddosis während der ersten zwölf Wochen (Titrationsphase) angepasst werden, wobei im Anschluss die individuell angepasste Dosis für 40 Wochen konstant blieb und nicht auftitriert wurde. Bei Auftreten einer Hypoglykämie konnte jedoch die Dosis verringert werden. In der Studie D1680C00003 konnte, falls erforderlich, eine geringere Dosis an Insulinsekretagoga wie beispielsweise Sulfonylharnstoffe oder Insulin in Kombination mit Saxagliptin gegeben werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern. Eine Anpassung der Diabetestherapie wurde den Patienten nach Ermessen des Prüfers und entsprechend den lokalen Behandlungsempfehlungen gestattet, wobei auch eine Beendigung der bestehenden, eine Änderung der begleitenden Medikamentendosis oder eine Zugabe einer weiteren Diabetesmedikation (mit Ausnahme für DPP-4-Inhibitoren oder Glukagon-like peptide-1 (GLP-1)-Mimetika) möglich waren.

Das HbA1c ist der entscheidende Laborwert in der Verlaufskontrolle, da bei Nicht-Erreichen des individuell definierten HbA1c-Ziels nach 3 bis 6 Monaten die nächste Stufe der Behandlung eingeleitet werden muss (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

In den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren HbA1c mehr als 6,5% aber maximal 12% betrug. In allen Studien wurde die absolute Veränderung des HbA1c im Verlauf der Studien untersucht. Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und die Empfehlungen der NVL wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Der durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Wert der Patienten der Zielpopulationen der drei eingeschlossenen Studien im Bereich von 7,4% bis 8,4% ist vergleichbar mit dem HbA1c-Wert, der in deutschen Praxen behandelten Patienten bei Umstellung ihrer antidiabetischen Behandlung (IMS-Daten (n=2431): 59,9 mmol/mol (SD: 17,8) entspricht einem HbA1c von 7,6%). Damit sind die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Während HbA1c als Ergebnisparameter zur Bewertung von Arzneimitteln von der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde anerkannt ist (EMA, 2011), zählt die Veränderung des HbA1c nicht zu den für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten und wurde hier nur zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, berücksichtigt.

4.3.1.3.1.3.2 Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 104 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) (bestätigte symptomatische Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 104 Wochen der Behandlungsphase (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) (bestätigte symptomatische Hypoglykämien) Hypoglykämien wurden zudem unterteilt in: Schwere Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe (medizinische Hilfe von Familie/Freunden/anderen Personen) vonnöten war, der Blutzuckerwert < 63 mg/dL war und eine schnelle Regeneration eintrat (Start und Stopppdatum des Ereignisses am selben Tag), innerhalb 52 Wochen bzw. 104 Wochen der Behandlungsphase. Leichte Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der keine externe Hilfe vonnöten war und Blutzuckerwert < 63 mg/dL oder Anzahl der Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von < 63 mg/dL innerhalb 52 Wochen bzw. 104 Wochen der Behandlungsphase. Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Symptom, dass auf eine Hypoglykämie hinweist und im Patientenfragebogen vermerkt wurde, aber ohne eine bestätigte Blutzuckermessung.
D1680L00002	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) (bestätigte symptomatische Hypoglykämien) Hypoglykämien wurden zudem unterteilt in: Schwere Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe vonnöten war mit oder ohne Blutzuckerwert < 54 mg/dL und einer schnellen Regeneration nach Glukose- oder Glukagon-Gabe, innerhalb 52 Wochen bzw. 104 Wochen der Behandlungsphase. Es ist möglich, dass während eines solchen Ereignisses keine Blutzuckermessung möglich war, jedoch wird die neurologische Regeneration als Zeichen der Normalisierung des Blutzuckerwertes als ausreichender Beweis für den niedrigen Blutzucker als Auslöser der schweren Hypoglykämie angesehen. Leichte Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie und Blutzuckerwert < 54 mg/dL unabhängig von externer Hilfe oder Anzahl der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von < 54 mg/dL, wenn die Hypoglykämie nicht als schwere Hypoglykämie angesehen wurde, innerhalb 52 Wochen bzw. 104 Wochen der Behandlungsphase. Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (festgestellt durch den Prüfarzt), mit Symptomen, welche der Patient als Hypoglykämie empfindet, die jedoch nicht die oben genannten Kriterien erfüllen (z. B. ohne eine bestätigte Blutzuckermessung).

D1680C00003	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (Blutzuckerwert <50 mg/dL) (bestätigte symptomatische Hypoglykämien) Hypoglykämien wurden zudem unterteilt in: Schwere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe vonnöten war und der Blutzuckerwert <50 mg/dL war. Es ist möglich, dass während eines solchen Ereignisses keine Blutzuckermessung möglich war, jedoch wird die neurologische Regeneration als Zeichen der Normalisierung des Blutzuckerwertes als ausreichender Beweis für den niedrigen Blutzucker als Auslöser der schweren Hypoglykämie angesehen. Leichte Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie bei der keine externe Hilfe vonnöten war oder Anzahl der Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <50 mg/dL. Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit einem Blutzuckerwert <50 mg/dL, jedoch ohne die Angabe des Patienten im Fragebogen, dass eine Hypoglykämie vorlag.
-------------	---

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

Patientenberichtete Hypoglykämien sollten vom Patienten in einem Tagebuch festgehalten werden. Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten kleiner oder gleich 50 mg/dL lag. Die bei der Studiendatenauswertung angelegte Definition der bestätigten Hypoglykämien ist stringenter als die EMA Kriterien für symptomatische Hypoglykämien (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 14. Mai 2012), welche der G-BA als zu erhebenden Endpunkt in der Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) vom 11. Dezember 2012 fordert. Schwere Hypoglykämien waren definiert als Anzahl von Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe (medizinische Hilfe von Familie/Freunden/anderen Personen) vonnöten war, bei der der Blutzuckerwert <63 mg/dL war und eine schnelle Regeneration eintrat (Start und Stopppdatum des Ereignisses am selben Tag). Leichte Hypoglykämien wurden definiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der keine externe Hilfe vonnöten war und bei der der Blutzuckerwert <63 mg/dL war oder als Anzahl der Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <63 mg/dL. Andere Hypoglykämien wurden definiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einem Symptom, dass auf eine Hypoglykämie hinweist und im Patientenfragebogen vermerkt wurde, aber ohne

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

Studie D1680L00002

In dieser Studie waren bestätigte symptomatische Hypoglykämien ebenfalls ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis. Bei einem Hypoglykämiesymptom musste der Blutzuckerwert des Patienten kleiner oder gleich 50 mg/dL liegen. Die bei der Studiendatenauswertung angelegte Definition der bestätigten Hypoglykämien ist stringenter als die EMA Kriterien für symptomatische Hypoglykämien (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 14. Mai 2012), welche der G-BA als zu erhebenden Endpunkt in der Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid), vom 11. Dezember 2012 fordert. Patientenberichtete Hypoglykämien wurden vom Patienten in einem Tagebuch festgehalten. Schwere Hypoglykämien waren definiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe vonnöten war, mit oder ohne Blutzuckerwert <54 mg/dL und einer schnellen Regeneration nach Glukose- oder Glukagon-Gabe. Es ist möglich, dass während eines solchen Ereignisses keine Blutzuckermessung möglich war, jedoch wird die neurologische Regeneration als Zeichen der Normalisierung des Blutzuckerwertes als ausreichender Beweis für den niedrigen Blutzucker als Auslöser der schweren Hypoglykämie angesehen. Leichte Hypoglykämien waren definiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie und Blutzuckerwert <54 mg/dL unabhängig von externer Hilfe oder als Anzahl der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <54 mg/dL, wenn die Hypoglykämie nicht als schwere Hypoglykämie angesehen wurde. Andere Hypoglykämien wurden definiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (festgestellt durch den Prüfarzt), mit Symptomen, welche der Patient als Hypoglykämie empfindet, die jedoch nicht die oben genannten Kriterien erfüllen (z. B. ohne eine bestätigte Blutzuckermessung).

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In dieser Studie wurden alle Blutzuckerwerte <50 mg/dL unabhängig von Symptomen als Hypoglykämie erfasst und lösten die Berichterstattung als unerwünschtes Ereignis aus. Die Patienten mussten ein Tagebuch führen, in dem Symptome und jegliche Blutzuckerwerte <50 mg/dL erfasst wurden. Schwere Hypoglykämien waren definiert als die Anzahl der

Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe vonnöten und der Blutzuckerwert <50 mg/dL war. Es ist möglich, dass während eines solchen Ereignisses keine Blutzuckermessung möglich war, jedoch wird die neurologische Regeneration als Zeichen der Normalisierung des Blutzuckerwertes als ausreichender Beweis für den niedrigen Blutzucker als Auslöser der schweren Hypoglykämie angesehen. Leichte Hypoglykämien waren definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der keine externe Hilfe vonnöten war oder Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <50 mg/dL. Andere Hypoglykämien wurden definiert als Blutzuckerwert von <50 mg/dL, jedoch ohne die Angabe des Patienten im Fragebogen, dass eine Hypoglykämie vorlag. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die randomisiert wurden, erhoben (ITT-Population). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist für die Studienpopulation niedrig, aufgrund des Randomisierungsbruchs jedoch für die ZP zVT-Auswertung hoch.

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 4-33: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	ARR ^a [95 %-KI]
D1680C00001	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+Glipizid				
52 Wochen	428	13 (3,0)	430	156 (36,3)	0,06 [0,03;0,10]	0,08 [0,05;0,15]	-0,33 [-0,38;-0,28]
104 Wochen	428	15 (3,5)	430	165 (38,4)	0,06 [0,03;0,10]	0,09 [0,05;0,15]	-0,35 [-0,40;-0,30]
D1680L00002	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glimepirid				
52 Wochen	359	21 (5,8)	359	125 (34,8)	0,12 [0,07;0,19] ^a	0,17 [0,11;0,26]	-0,29 [-0,34;-0,23]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
Behandlungs- ende	8280	1462 (17,7)	8212	1277 (15,6)	1,16 [1,07;1,26]	1,14 [1,06;1,22]	0,02 [0,01;0,03]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxa- gliptin+SOC		Metformin+Placebo +SOC+SU				
Behandlungs- ende	1299	67 (5,2)	39	5 (12,8)	0,37 [0,14;0,98]	0,40 [0,17;0,94]	-0,08 [-0,18;0,03]
a: nicht adjustiert, lokale Berechnung ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 traten nach 52 / 104 Wochen bei 36,3% / 38,4% der mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten und bei 3,0% / 3,5% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen zeigt das Odds Ratio einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 traten nach 52 Wochen bei 5,8% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten und bei 34,8% der mit Metformin+Glimepirid behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Es zeigt sich bezüglich des Odds Ratios ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studie D1680C00003 traten bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation bei 17,7% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 15,6% der mit Placebo+SOC behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Das Odds Ratio für eine patientenberichtete Hypoglykämie zeigt dabei einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC.

In der ZP zVT traten bei 5,2% der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 12,8% der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt patientenberichtete Hypoglykämien zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glipizid				
52 Wochen	428	0 (0,0)	430	35 (8,1)	0,01 [0,00;0,21] ^{a,b}	0,01 [0,00;0,23] ^b	-0,08 [-0,11;-0,06]
104 Wochen	428	0 (0,0)	430	39 (9,1)	0,01 [0,00;0,19] ^{a,b}	0,01 [0,00;0,21] ^b	-0,09 [-0,12;-0,06]
D1680L00002	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glimepirid				
52 Wochen	359	1 (0,3)	359	36 (10,0)	0,03 [0,00;0,18]	0,03 [0,00;0,20]	-0,10 [-0,13;-0,07]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
52 Wochen	8280	506 (6,1)	8212	400 (4,9)	1,27 [1,11;1,45]	1,25 [1,10;1,43]	0,01 [0,01;0,02]
104 Wochen	8280	669 (8,1)	8212	549 (6,7)	1,23 [1,09;1,38]	1,21 [1,08;1,35]	0,01 [0,01;0,02]
Behandlungs- ende	8280	703 (8,5)	8212	578 (7,0)	1,23 [1,09;1,37]	1,21 [1,09;1,34]	0,01 [0,01;0,02]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxa- gliptin+SOC		Metformin+ Placebo+SOC+SU				
52 Wochen	1299	8 (0,6)	39	1 (2,6)	0,24 [0,03;1,93]	0,24 [0,03;1,87]	-0,02 [-0,07;0,03]
104 Wochen	1299	10 (0,8)	39	1 (2,6)	0,29 [0,04;2,36]	0,30 [0,04;2,29]	-0,02 [-0,07;0,03]
Behandlungs- ende	1299	12 (0,9)	39	1 (2,6)	0,35 [0,04;2,79]	0,36 [0,05;2,70]	-0,02 [-0,07;0,03]
a: nicht adjustiert, lokale Berechnung b: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die lokale Berechnung des OR und des RR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur). ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 traten nach 52 / 104 Wochen bei 8,1% / 9,1% der mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten und bei keinem der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 traten nach 52 Wochen bei 10,0% der mit Metformin+Glimepirid behandelten Patienten und bei 0,3% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studie D1680C00003 traten nach 52 Wochen, 104 Wochen und bis zum Behandlungsende für die Studienpopulation bei 6,1%, 8,1% und 8,5% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 4,9%, 6,7% und 7,0% der mit Placebo+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Es zeigt sich zu Woche 52, zu Woche 104 und zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC.

Für die ZP zVT traten nach 52 Wochen, 104 Wochen und bis zum Behandlungsende bei 0,6%, 0,8% und 0,9% der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei jeweils 2,6% der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+Glipizid				
52 Wochen							
schwer	428	0 (0,0)	430	2 (0,5)	0,20 [0,01;4,18] ^{a,b}	0,20 [0,01;4,17] ^b	-0,00 [-0,01;0,00 ^d]
leicht	428	4 (0,9)	430	113 (26,3)	0,03 [0,01;0,07]	0,04 [0,01;0,10]	-0,25 [-0,30;-0,21]
andere	428	10 (2,3)	430	109 (25,3)	0,07 [0,04;0,14]	0,09 [0,05;0,17]	-0,23 [-0,27;-0,19]
104 Wochen							
schwer	428	0 (0,0)	430	2 (0,5)	0,20 [0,01;4,18] ^{a,b}	0,20 [0,01;4,17] ^b	-0,00 [-0,01;0,00 ^d]
leicht	428	5 (1,2)	430	122 (28,4)	0,03 [0,01;0,07]	0,04 [0,02;0,10]	-0,27 [-0,32;-0,23]
andere	428	12 (2,8)	430	115 (26,7)	0,08 [0,04;0,15]	0,10 [0,06;0,19]	-0,24 [-0,28;-0,19]
D1680L00002	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glimepirid				
52 Wochen							
schwer	359	1 (0,3)	359	6 (1,7)	0,16 [0,02;1,37]	0,17 [0,02;1,38]	-0,01 [-0,03;0,00 ^d]
leicht	359	3 (0,8)	359	51 (14,2)	0,05 [0,02;0,16]	0,06 [0,02;0,19]	-0,13 [-0,17;-0,10]
andere	359	19 (5,3)	359	112 (31,2)	0,12 [0,07;0,21]	0,17 [0,11;0,27]	-0,26 [-0,31;-0,21]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+ SOC		Placebo+SOC				
schwer	8280	178 (2,1)	8212	144 (1,8)	1,23 [0,99;1,54]	1,23 [0,99;1,52]	0,00 [-0,00 ^c ;0,01]
leicht	8280	1338 (16,2)	8212	1169 (14,2)	1,16 [1,07;1,26]	1,14 [1,06;1,22]	0,02 [0,01;0,03]
andere	8280	108 (1,3)	8212	89 (1,1)	1,21 [0,91;1,60]	1,20 [0,91;1,59]	0,00 [-0,00 ^c ;0,01]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxa-gliptin+SOC		Metformin+Placebo +SOC+SU				
schwer	1299	4 (0,3)	39	1 (2,6)	0,12 [0,01;1,08]	0,12 [0,01;1,05]	-0,02 [-0,07;0,03]
leicht	1299	60 (4,6)	39	4 (10,3)	0,42 [0,15;1,23]	0,45 [0,17;1,18]	-0,06 [-0,15;0,04]
andere	1299	9 (0,7)	39	0 (0,0)	0,58 [0,03;10,17] ^{a,b}	0,58 [0,03;9,87] ^b	0,01 [-0,03;0,04]
a: nicht adjustiert, lokale Berechnung b: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die lokale Berechnung des OR und des RR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur). c: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00 d: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 0,00 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00001

Zu Woche 52 bzw. Woche 104 traten bei 0,5% der mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten schwere Hypoglykämien auf. Leichte Hypoglykämien traten zu Woche 52 bei 26,3% der mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten und bei 0,9% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten auf. Zu Woche 104 traten bei 28,4% der Patienten in der Metformin+Glipizid und bei 1,2% der Patienten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe leichte Hypoglykämien auf. Andere Hypoglykämien traten zu Woche 52 bei 25,3% der mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten und bei 2,3% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten auf. Zu Woche 104 wiesen 26,7% der Patienten aus der Metformin+Glipizid-Gruppe und 2,8% der Patienten aus der Metformin+Saxagliptin-Gruppe andere Hypoglykämien auf. Sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der leichten und der anderen Hypoglykämien statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Hinsichtlich der schweren Hypoglykämien zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen.

Studie D1680L00002

Schwere Hypoglykämien traten nach 52 Wochen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe bei 1,7% der Patienten und in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe bei 0,3% der Patienten auf. Leichte Hypoglykämien traten bei 14,2% der Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe

und bei 0,8% der Patienten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe auf. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Andere Hypoglykämien traten bei 5,3% der Patienten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und bei 31,2% der Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe auf. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Saxagliptin.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Bei der separaten Betrachtung der schweren und leichten Hypoglykämien wiesen 2,1% der mit Saxagliptin+SOC und 1,8% der mit Placebo+SOC behandelten Patienten schwere Hypoglykämien auf. Der Behandlungseffekt gemessen über das Odds Ratio zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich schwerer Hypoglykämien. In der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patientengruppe traten bei 16,2% der Patienten leichte Hypoglykämien auf, bei den mit Placebo+SOC behandelten Patienten wiesen 14,2% der Patienten eine leichte Hypoglykämie auf. Das Odds Ratio für eine leichte Hypoglykämie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Andere Hypoglykämien traten bei 1,3% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten auf und bei 1,1% der mit Placebo+SOC behandelten Patienten. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

In der ZP zVT traten bis zum Behandlungsende in der Behandlungsgruppe der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten bei 0,3% der Patienten schwere Hypoglykämien, bei 4,6% der Patienten leichte Hypoglykämien und bei 0,7% der Patienten andere Hypoglykämien auf. In der Behandlungsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten traten bei 2,6% der Patienten schwere Hypoglykämien, bei 10,3% der Patienten leichte Hypoglykämien und bei keinem der Patienten andere Hypoglykämien auf. Die Behandlungsunterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da dieses Vorgehen in der Erstbewertung von Onglyza® vom G-BA bereits als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013d). Die Studie D1680C00003 wird ebenfalls nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden unterscheiden.

Zeitlicher Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien

Sulfonylharnstoffe blockieren die Kaliumkanäle der pankreatischen β -Zellen glukose- und essensunabhängig und stimulieren die Insulinfreisetzung unabhängig vom Bedarf.

Hypoglykämien können somit im gesamten Behandlungsverlauf auftreten, bis die Pankreaszellen durch die Sulfonylharnstoff-Therapie so ausgeschöpft sind, dass diese nicht mehr in der Lage sind Insulin zu produzieren und die Sulfonylharnstoffe ihre antidiabetische Wirksamkeit verlieren. Für den Patienten ist jede symptomatische Hypoglykämie spürbar und deshalb belastend. Es ist dabei unerheblich, ob es sich um die erste oder eine nachfolgende Hypoglykämie handelt.

Auch in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 traten während der gesamten Behandlungsdauer bestätigte Hypoglykämien auf (Abbildung 18 und Abbildung 19).

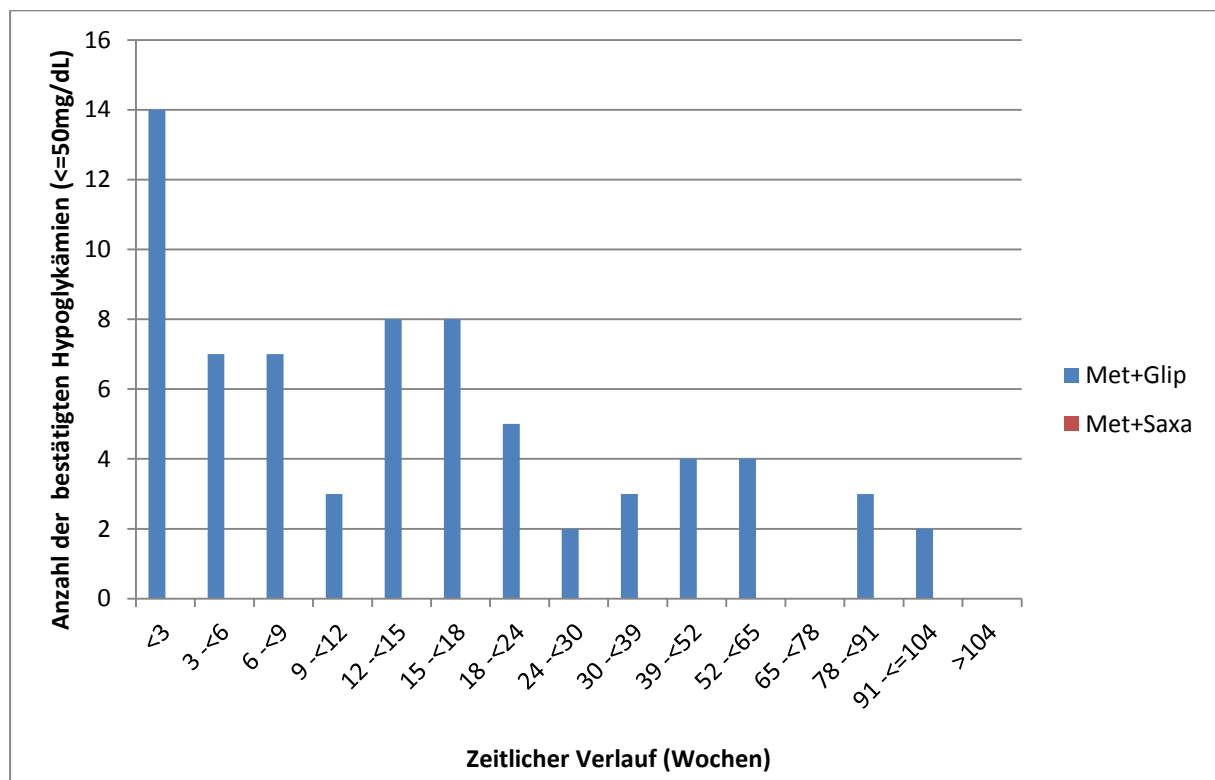


Abbildung 18: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001)

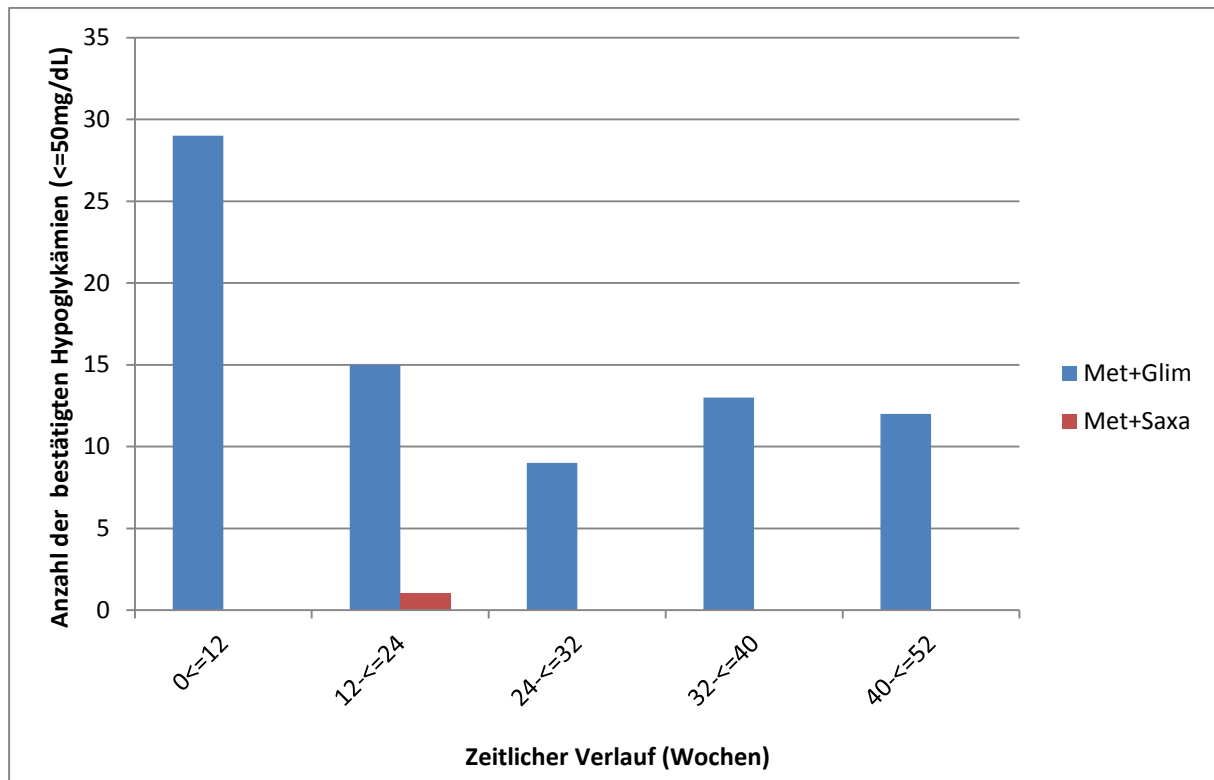


Abbildung 19: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002)

Die in Abbildung 20 und Abbildung 21 gezeigten kumulativen bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse in der Studie D1680C00001 und der Studie D1680L00002 veranschaulichen die Zunahme der insgesamt gezählten Hypoglykämie-Ereignisse unter Behandlung mit Metformin+Glipizid bzw. Metformin+Glimepirid im Studienverlauf. Eine Zunahme der insgesamt gezählten Hypoglykämie-Ereignisse war unter Metformin+Saxagliptin-Behandlung nicht zu beobachten. Außerdem verdeutlichen die Abbildungen, dass insgesamt deutlich weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien bei Patienten unter Metformin+Saxagliptin-Therapie auftraten, als bei Patienten mit Metformin+Sulfonylharnstoff-Behandlung.

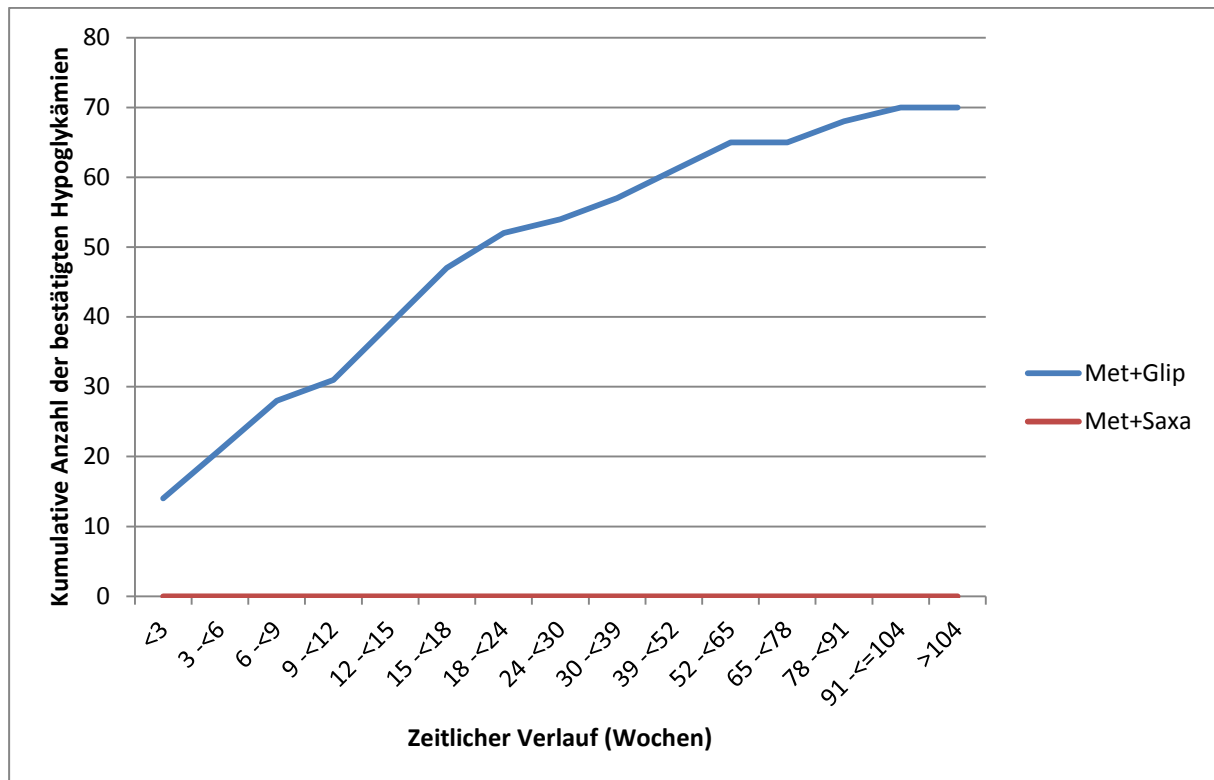


Abbildung 20: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL, kumulativ im Zeitverlauf - Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001)

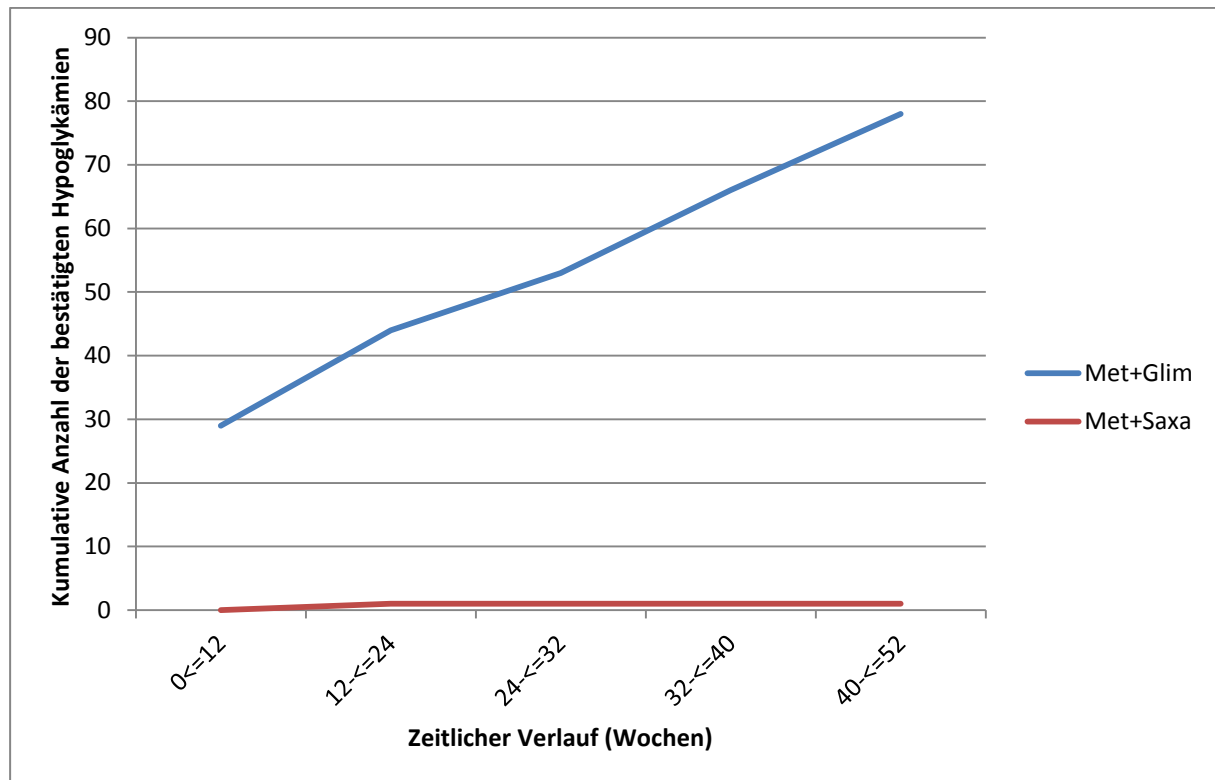


Abbildung 21: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse ≤ 50 mg/dL, kumulativ im Zeitverlauf - Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die NVL räumt der Vermeidung von insbesondere schweren Hypoglykämien einen hohen Stellenwert ein (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) und nennt sie explizit bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl. Nicht zuletzt wegen des geringen Hypoglykämierisikos unter einer Therapie mit Metformin wird dieses Arzneimittel in der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus als Antidiabetikum der ersten Wahl genannt. Bei einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zählen Hypoglykämien dagegen zu den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.

In den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 wurde der Anteil der Patienten untersucht, die während der Behandlungsphase unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff wenigstens eine Hypoglykämie hatten. Post hoc wurde die Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie ausgewertet; hierfür wurde, um eine hohe Messsicherheit zu gewährleisten, als Cut-off ein Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL bzw. < 50 mg/dL gewählt. Mit diesem Cut-off ist die verwendete Definition für eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie sogar strikter als die auf einem Grenzwert von ≤ 70 mg/dL basierenden EMA-Kriterien und die Leitlinien der ADA und der Endocrine

Society (EMA, 2012; Seaquist et al., 2013). Bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien führte der G-BA bestätigte symptomatische Hypoglykämie als zu erhebenden Endpunkt auf (G-BA, 2012). Die hier verwendete Cut-off-Definition entspricht der in den Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (G-BA, 2013b) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013c) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämien, auf deren Basis eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Sinne einer Verbesserung des therapie relevanten Nutzens belegt werden konnte. Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL wie den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider.

Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	1. Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung 2. Anhand von Responder-Analysen: Anteil der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 7,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 52 und 104 erreicht haben (LOCF)
D1680L00002	1. Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung 2. Anhand von Responder-Analysen: Anteil der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 7,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 52 erreicht haben (LOCF)
D1680C00003	1. Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung 2. Anhand von Responder-Analysen: Anteil der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 7,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 52 / 104 und Behandlungsende erreicht haben.
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; LOCF: Last observation carried forward	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die Einzel-Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien das Verzerrungspotenzial in den Studien als niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden. Aufgrund des Randomisierungsbruchs ist das Verzerrungspotenzial für die ZP zVT-Auswertung der Studie D1680C00003 jedoch als hoch einzustufen.

Für die Responder-Analysen wurden für die Studien D1680C00001 sowie D1680L00002 die Full Analysis Sets und für die Studie D1680C00003 das ITT-Analyse Set verwendet.

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

Im Folgenden werden zwecks Ableitung des Zusatznutzens die in den vorherigen Kapiteln 4.3.1.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.3.2 dargestellten Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilt werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Blutzuckerkontrolle	Patienten-berichtete Hypoglykämien	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	Beurteilung
D1680C00001				
52 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
104 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
D1680L00002				
52 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
D1680C00003 – SP				
52 Wochen	Kein Unterschied	- ^a	Nachteil	Schaden
104 Wochen	Kein Unterschied	- ^a	Nachteil	Schaden
Behandlungsende	Kein Unterschied	Nachteil	Nachteil	Schaden
D1680C00003 – ZP zVT				
52 Wochen	Kein Unterschied	- ^a	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
104 Wochen	Kein Unterschied	- ^a	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Behandlungsende	Kein Unterschied	Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
a: Keine Daten verfügbar SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Kein Unterschied: kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen. Nachteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird ein HbA1c-Unterschied von >0,35% angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von der Food and Drug Administration (FDA) (FDA, 2008a), auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht Blutglukoseselbstmessung bezieht (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen. Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c-Unterschied von >0,35% angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Typ-2-Diabetes mellitus“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z. B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsschwelle (>0,175%) diskutiert (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen. Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.				

Studie D1680C00001

Bei dem Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid in der Studie D1680C00001 lag hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle keine Unterlegenheit für eine der

beiden Behandlungsgruppen vor. Jedoch gab es in der Metformin+Glipizid-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Patienten mit bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckerkontrolle und Anzahl der Hypoglykämien ergibt sich somit ein Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid.

Studie D1680L00002

Die Blutzuckerkontrolle in der Studie D1680L00002 war in der Metformin+Glimepirid-Gruppe statistisch signifikant größer als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings nicht klinisch relevant. Außerdem gab es in der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien. Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckerkontrolle und Anzahl der Hypoglykämien ergibt sich somit ein Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glimepirid.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigte sich zu allen drei Beobachtungszeitpunkten in der Saxagliptin+SOC-Gruppe eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle als in der Placebo+SOC-Gruppe, jedoch war dieser Unterschied nicht klinisch relevant. Für den Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien zeigte sich zu Woche 52, zu Woche 104 und zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Somit ergibt sich bei der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckerkontrolle und Anzahl der Hypoglykämien zu Woche 52, zu Woche 104 und zu Behandlungsende ein Schaden für Saxagliptin+SOC gegenüber Placebo+SOC.

In der ZP zVT zeigte sich bezüglich der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c) zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Für den Endpunkt patientenberichtete Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC, jedoch ist dieser Endpunkt nicht relevant für den Zusatznutzen. Bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien kein Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin+SOC.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit einem HbA1c <7,5% zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+Glipizid				
52 Wochen	139	96 (69,1)	164	78 (47,6)	2,46 [1,53;3,95]	1,45 [1,19;1,77]	0,22 [0,11;0,32]
104 Wochen	54	50 (92,6)	58	30 (51,7)	11,67 [3,73;36,52]	1,79 [1,38;2,32]	0,41 [0,26;0,56]
D1680L00002	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glimepirid				
52 Wochen	182	94 (51,6)	180	86 (47,8)	1,17 [0,77;1,76]	1,08 [0,88;1,33]	0,04 [-0,06;0,14]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
52 Wochen	3796	487 (12,8)	3757	286 (7,6)	1,79 [1,53;2,08]	1,69 [1,47;1,94]	0,05 [0,04;0,07]
104 Wochen	3248	474 (14,6)	3192	308 (9,6)	1,60 [1,37;1,86]	1,51 [1,32;1,73]	0,05 [0,03;0,07]
Behandlungs- ende	3329	461 (13,8)	3244	334 (10,3)	1,40 [1,21;1,63]	1,34 [1,18;1,54]	0,04 [0,02;0,05]
LOCF	3860	533 (13,8)	3825	384 (10,0)	1,44 [1,25;1,65]	1,38 [1,22;1,56]	0,04 [0,02;0,05]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxa- gliptin+SOC		Metformin+Placebo +SOC+SU				
52 Wochen	353	88 (24,9)	22	5 (22,7)	1,13 [0,40;3,15]	1,10 [0,50;2,42]	0,02 [-0,16;0,20]
104 Wochen	314	88 (28,0)	20	4 (20,0)	1,56 [0,51;4,78]	1,40 [0,57;3,43]	0,08 [-0,10;0,26]
Behandlungs- ende	320	89 (27,8)	21	5 (23,8)	1,23 [0,44;3,47]	1,17 [0,53;2,56]	0,04 [-0,15;0,23]
LOCF	362	99 (27,3)	22	5 (22,7)	1,28 [0,46;3,56]	1,20 [0,55;2,65]	0,05 [-0,13;0,23]
a: nicht adjustiert, lokale Berechnung ARR: absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-							

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 zeigt sich für die Metformin+Saxagliptin-Gruppe sowohl zu Woche 52 als auch zu Woche 104 ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigt sich für die Saxagliptin+SOC-Gruppe sowohl zu allen Betrachtungszeitpunkten als auch unter Verwendung der LOCF-Methode ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien.

In der ZP zVT zeigt sich bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien zu allen Betrachtungszeitpunkten kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da dieses Vorgehen in der Erstbewertung von Onglyza[®] vom G-BA bereits als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013d). Die Studie D1680C00003 wird ebenfalls nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden unterscheiden.

Einfluss des Ausmaßes der Blutzuckersenkung und der Titration auf die Hypoglykämien

Die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen führt zu einer sehr schnellen Blutzuckersenkung innerhalb der ersten Behandlungswochen, in denen auch die Sulfonylharnstoffdosis schrittweise erhöht wird. Im weiteren Verlauf der Behandlung nimmt die Wirksamkeit der

Sulfonylharnstoff-Behandlung ab und der HbA1c steigt langsam wieder an (J-Kurve, s. o. Abbildung 16 und Abbildung 17). Die Dosis von Metformin+Saxagliptin wird hingegen nicht schrittweise erhöht und die Behandlung erzeugt grundsätzlich keine so deutliche J-Kurve, weshalb in der Studie D1680C00001 zu Woche 18 und in der Studie D1680L00002 zu Woche 24 und Woche 52 das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt war. Die Blutzuckersenkung war demnach in diesem Zeitraum mit ausgeprägter J-Kurve stärker unter der Metformin+Glipizid-Behandlung bzw. Metformin+Glimepirid-Behandlung als unter einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin. Langfristig betrachtet ist aber eine Therapie mit Metformin+Saxagliptin einer Therapie mit Metformin+Sulfonylharnstoffen nicht unterlegen. Dies wurde sowohl durch die EMA als auch durch den G-BA bestätigt (EMA, 2011; G-BA, 2013d).

Es ergab sich in der Studie D1680C00001 insgesamt ein deutlicher Vorteil für Metformin+Saxagliptin bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Dieser Vorteil ist nicht allein dadurch bedingt, dass zu Woche 18 das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt wurde.

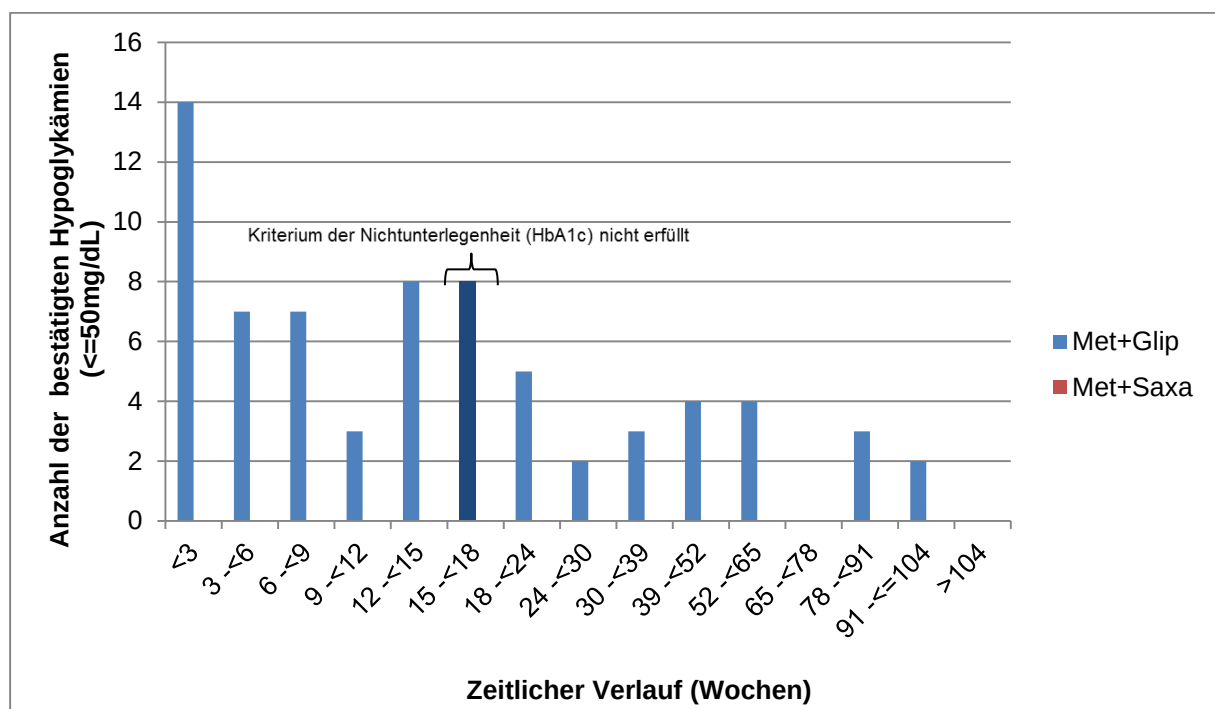


Abbildung 22: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse $\leq 50\text{mg/dL}$ im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (Zu Woche 18 war bzgl. der HbA1c-Senkung das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt) (D1680C00001).

Abbildung 22 stellt die Anzahl der bestätigten Hypoglykämien in der Studie D1680C00001 im Verlauf der Behandlung dar. Bei einem erheblichen Teil der Patienten trat schon innerhalb der ersten drei Behandlungswochen mit Metformin+Glipizid die erste Hypoglykämie auf. Zu

diesem Zeitpunkt befanden sich alle Patienten auf der Startdosis von 5 mg Glipizid und die mittlere HbA1c-Senkung war zwischen den Behandlungsgruppen nahezu identisch. Auch im späteren Verlauf in den Phasen vergleichbarer HbA1c-Reduktion von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid (Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt) traten in der Metformin+Glipizid-Gruppe häufig bestätigte Hypoglykämien auf und nicht nur in der Phase, in der die HbA1c-Reduktion durch Metformin+Glipizid überlegen war.

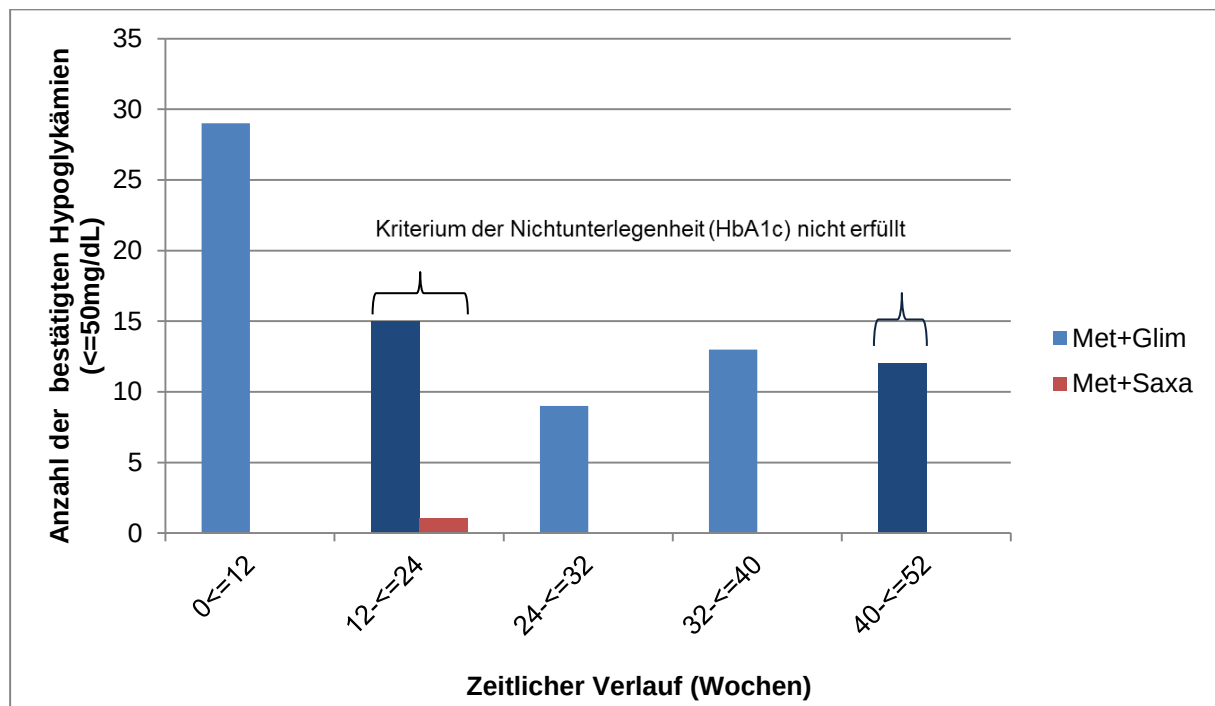


Abbildung 23: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse $\leq 50 \text{ mg/dL}$ im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (Zu Woche 24 und zu Woche 52 war bzgl. der HbA1c-Senkung das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt) (D1680L00002).

Abbildung 23 zeigt, dass in der Studie D1680L00002 auch außerhalb des Zeitraums, in dem das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt war, im Glimepirid-Arm Hypoglykämien auftraten. Besonders oft war das am Beginn der Behandlung bis Woche 12 der Fall. Das Auftreten dieser Ereignisse ist daher nicht durch die zeitweise stärkere Blutzuckersenkung im Glimepirid-Arm erklärbar. Auch der G-BA bestätigt in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Onglyza® einen statistisch signifikanten Vorteil von Metformin+Saxagliptin in Bezug auf die Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckersenkung (G-BA, 2013d). Hinsichtlich der Titration der Sulfonylharnstoffe merkt der G-BA zwar an, dass ein Teil der beobachteten Hypoglykämien durch die Titration bedingt sein könnte, diese Titration jedoch gemäß Fachinformation der Sulfonylharnstoffe vorgesehen sei. In den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Onglyza® stellt der G-BA weiterhin fest, dass auch unter der niedrigsten Glipizid-Dosis Patienten bereits bestätigte symptomatische Hypoglykämien hatten (G-BA,

2013d). Ein Einfluss der Titration ist somit, ebenso wie ein Einfluss der strafferen Blutzuckersenkung, für diese Hypoglykämie-Ereignisse ausgeschlossen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 erfassten einzelnen Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien spiegeln – wie in den Abschnitten 4.3.1.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.3.2 dargelegt – die in der aktuellen NVL sowie in den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte entspricht der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Entsprechend sind auch die Studienergebnisse zur gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Stationäre Behandlungen– 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 stationäre Behandlungen

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	nicht berichtet
D1680L00002	nicht berichtet
D1680C00003	Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund Hypoglykämie Anteil Patienten mit stationärem Aufenthalt und Dauer Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte (Ereignisse)

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für stationäre Behandlungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der Endpunkt stationäre Behandlungen wurde in der Studie D1680C00003 über vier Operationalisierungen gemessen als die Zeit zwischen Randomisierung und der ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie. Zusätzlich wurden der Anteil an Patienten mit stationärem Aufenthalt und die Dauer des Aufenthalts analysiert sowie die Anzahl und Dauer der Hospitalisierungsereignisse. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt stationäre Behandlungen ist somit für die Studienpopulation niedrig, aufgrund des Randomisierungsbruchs jedoch für die ZP zVT-Auswertung hoch.

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 4-42: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
	N=8280		N=8212		
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung					
aufgrund von Herzinsuffizienz	289 (3,5)	1,76	228 (2,8)	1,39	1,27 [1,07;1,51]
aufgrund instabiler Angina pectoris	97 (1,2)	0,59	81 (1,0)	0,49	1,19 [0,89;1,61]
aufgrund koronarer Revaskularisation	423 (5,1)	2,61	459 (5,6)	2,86	0,92 [0,80;1,04]
aufgrund Hypoglykämie	53 (0,6)	0,32	43 (0,5)	0,26	1,22 [0,82;1,83]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
	N=1299		N=39		
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung					
aufgrund von Herzinsuffizienz	28 (2,2)	1,06	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
aufgrund instabiler Angina pectoris	14 (1,1)	0,53	1 (2,6)	1,35	0,40 [0,08;7,27]
aufgrund koronarer Revaskularisation	46 (3,5)	1,75	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
aufgrund Hypoglykämie	1 (0,1)	0,04	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt					
b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen					
c: basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:					

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigt sich für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie liegen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede vor.

Für die ZP zVT zeigt sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von instabiler Angina pectoris. Die Berechnung des HR für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie war nicht möglich.

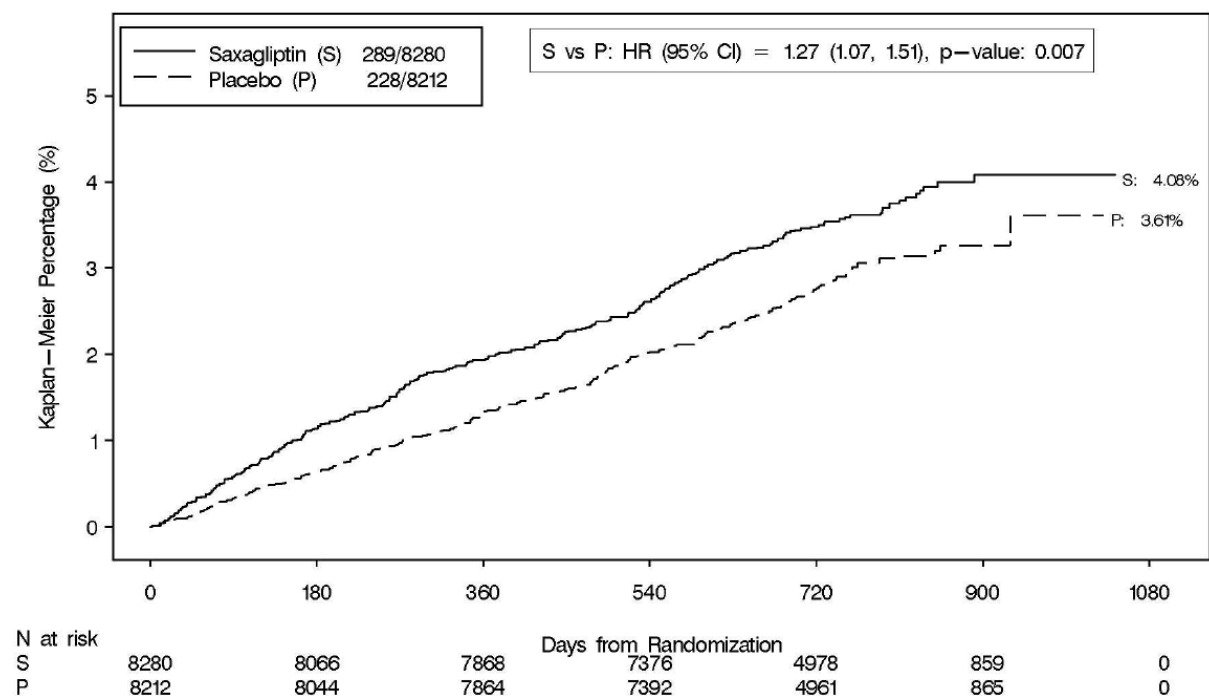


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

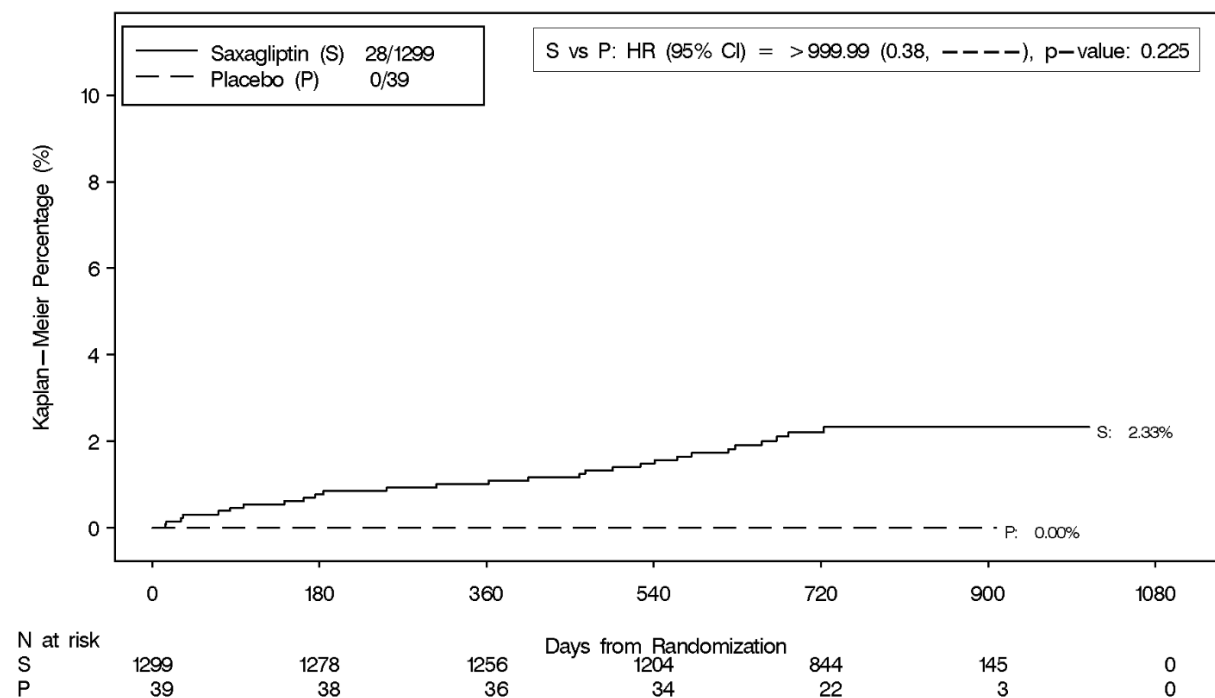


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

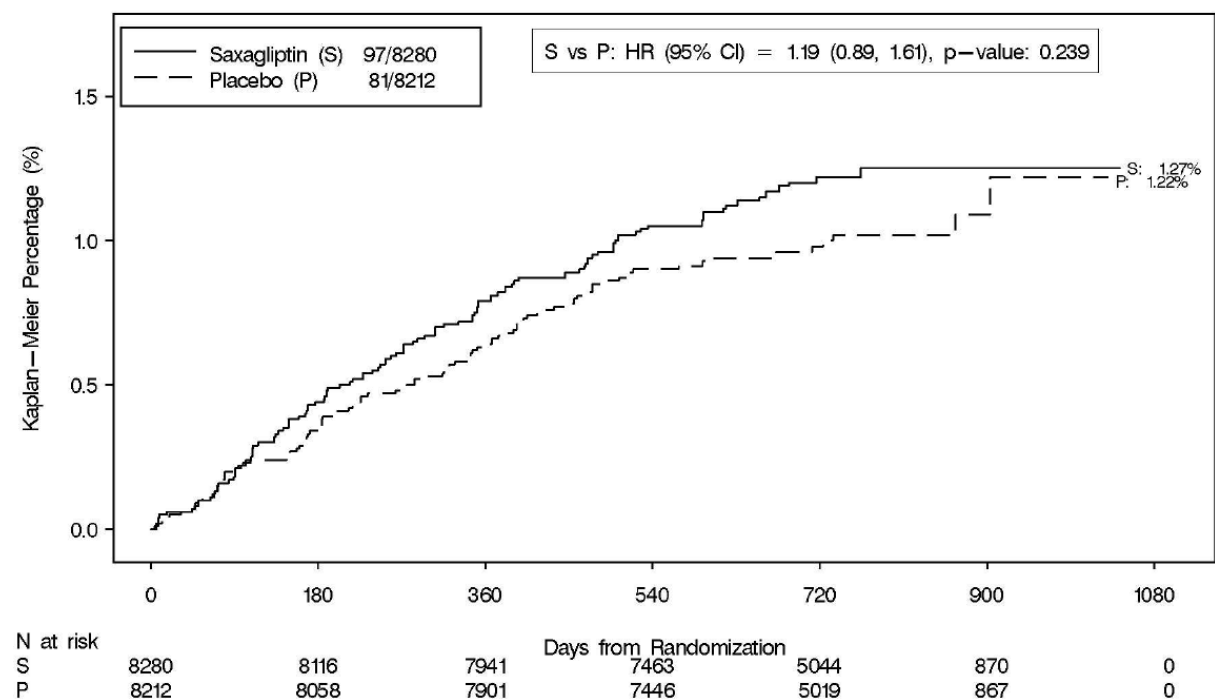


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

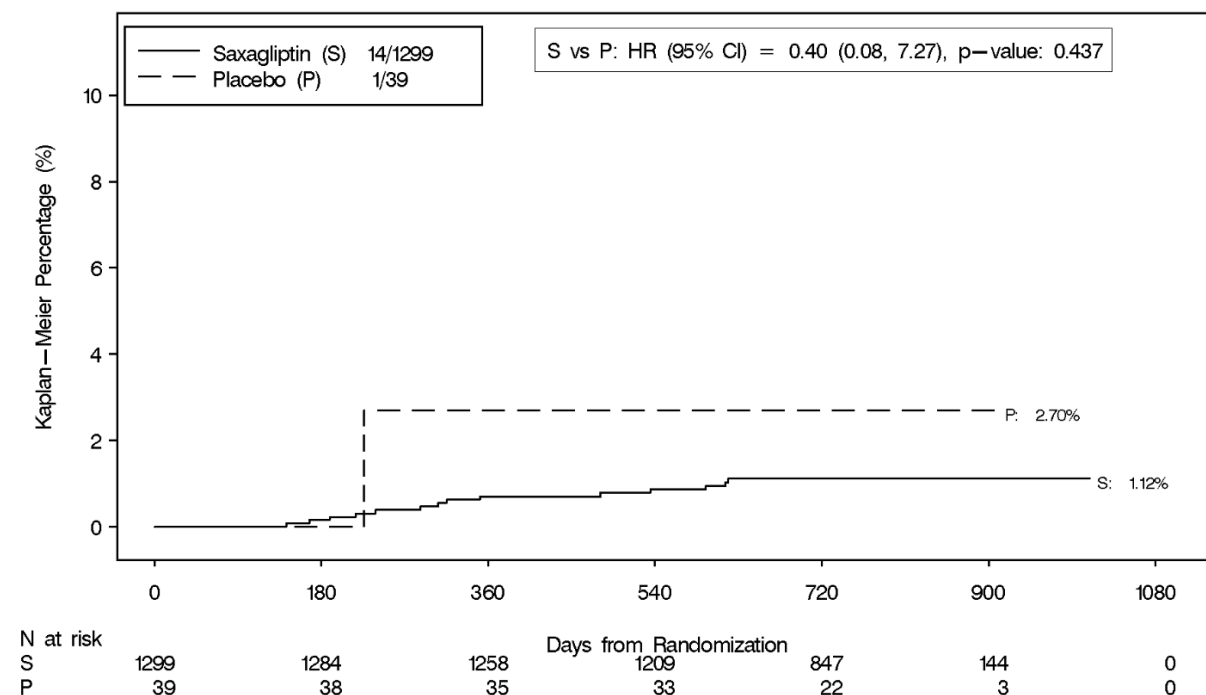


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

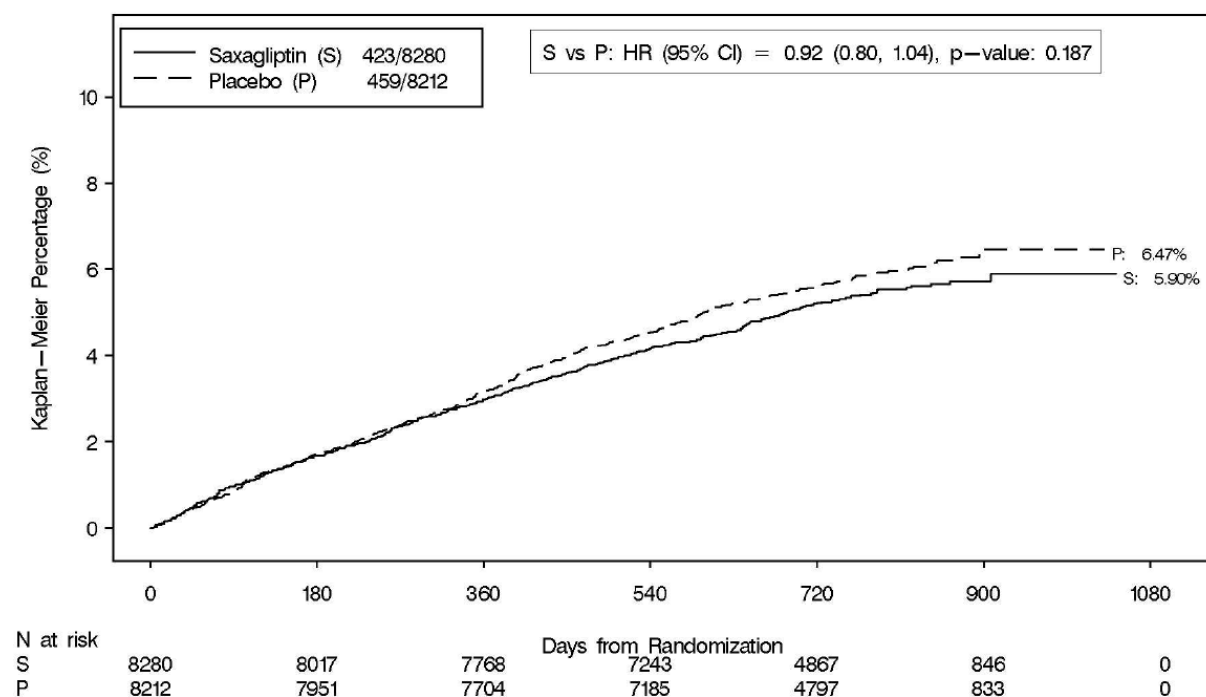


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

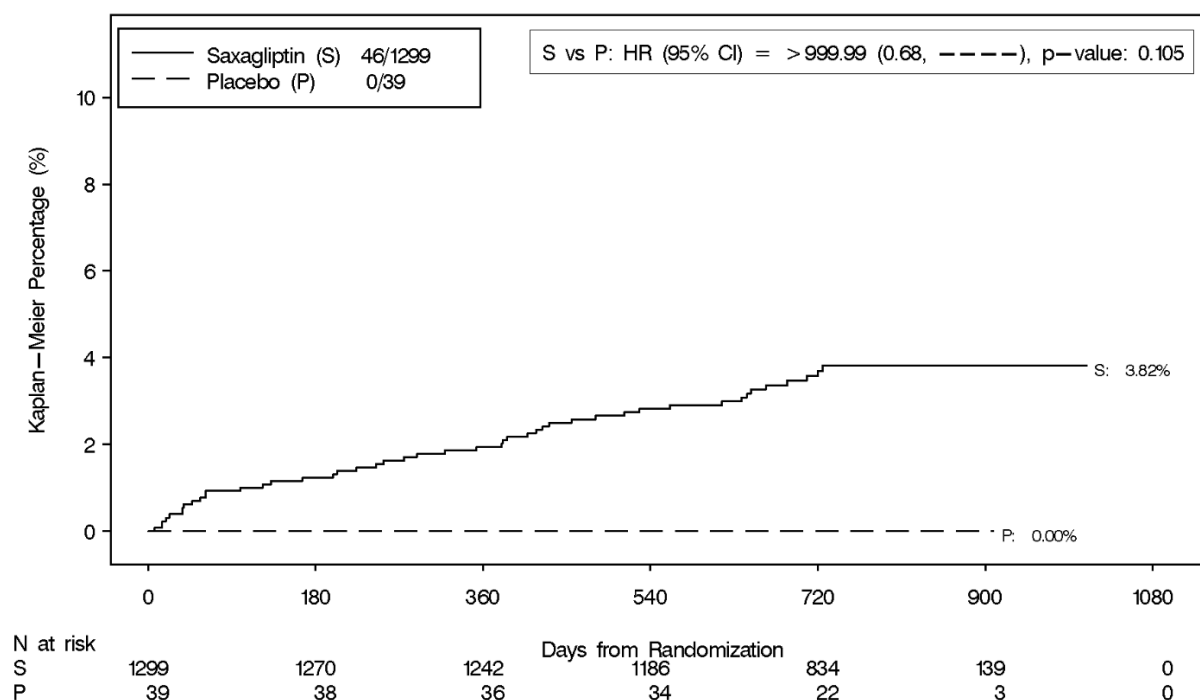


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

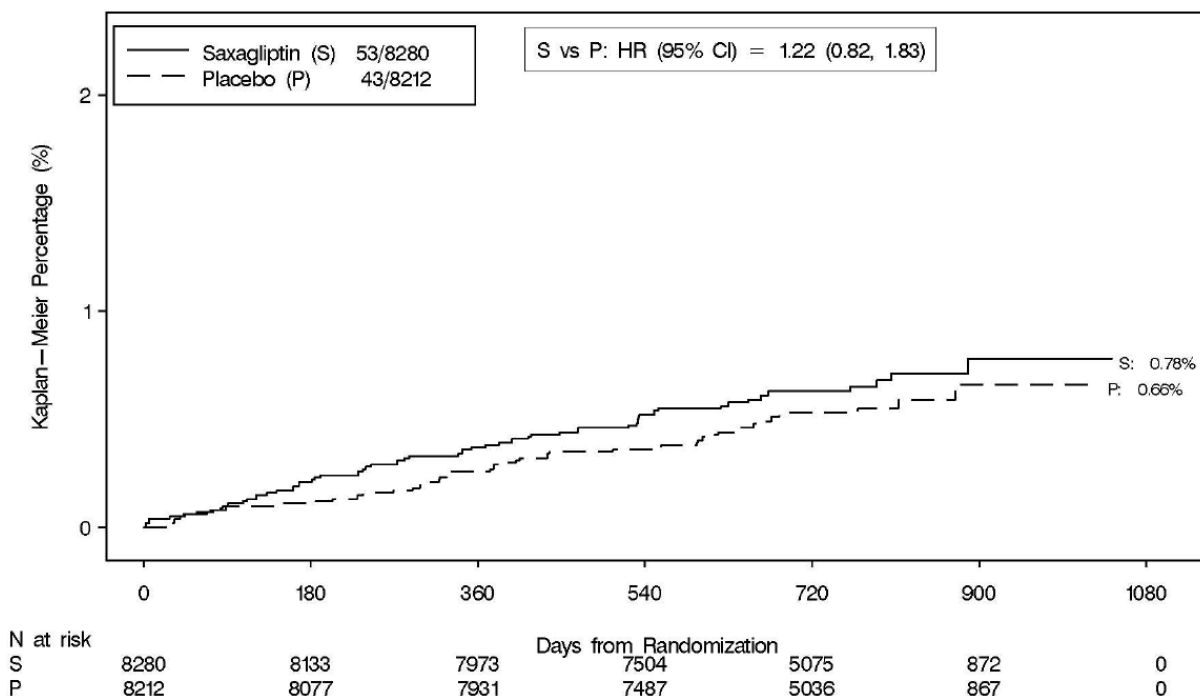


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

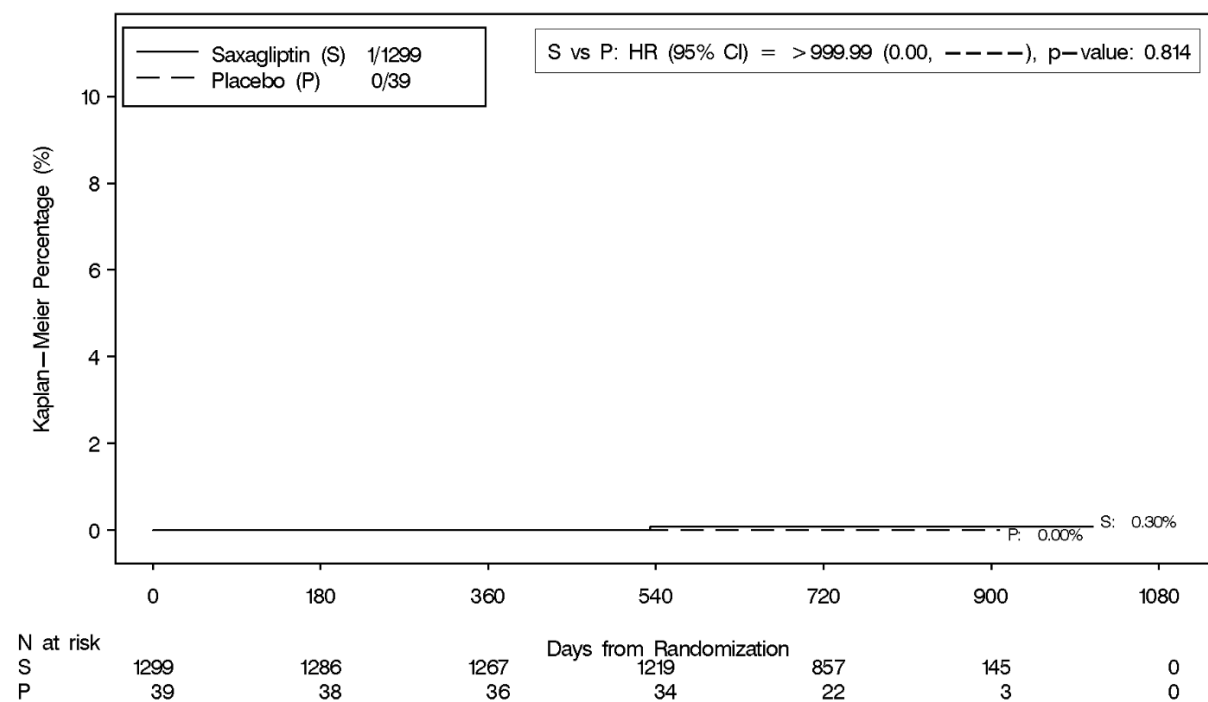


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für stationäre Aufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
Patienten hospitalisiert	8280	2404 (29,03)	8212	2360 (28,74)	1,01 [0,95;1,09]	1,01 [0,96;1,06]	0,00 [-0,01;0,02]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+ Saxagliptin+SOC		Metformin+ Placebo+SOC+SU				
Patienten hospitalisiert	1299	271 (20,9)	39	11 (28,2)	0,67 [0,33;1,36]	0,74 [0,44;1,23]	-0,07 [-0,22;0,07]
a: lokale Berechnung; nicht adjustiert ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigt sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für den Endpunkt stationäre Aufenthalte.

Für die ZP zVT liegt kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für den Endpunkt stationäre Aufenthalte vor.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied ^c
	N ^a	N ^b	Dauer (Tage) MW (SD)	N ^a	N ^b	Dauer (Tage) MW (SD)	MWD (SE) [95%-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Patienten mit stationärem Aufenthalt ^d	2404	2259	16,3 (31,20)	2360	2235	15,2 (23,62)	1,10 (0,8249) [-0,52;2,72]
stationäre Aufenthalte (Ereignisse) ^e	4480	4324	8,5 (16,95)	4747	4283	7,9 (11,13)	0,60 (0,3088) [-0,01;1,21]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+ Saxagliptin+SOC			Metformin+ Placebo+SOC+SU			
Patienten mit stationärem Aufenthalt ^d	271	260	10,6 (11,91)	11	11	8,2 (5,13)	2,40 (1,7141) [-0,96;5,76]
stationäre Aufenthalte (Ereignisse) ^e	484	444	6,2 (5,75)	21	19	4,7 (2,33)	1,50 (0,6002) [0,32;2,68] SMD [95%-KI]: 0,26 [-0,19;0,72]
a: Gesamtzahl b: Anzahl, auf der die Berechnung der Dauer basiert c: Lokale Berechnung; nicht adjustiert d: Dauer pro Patient e: Dauer pro Aufenthalt KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigt sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für die Dauer der stationären Behandlung. Die Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte für Patienten in der Saxagliptin+SOC-Gruppe lag bei durchschnittlich 16,3 Tagen, in der Vergleichsgruppe der mit Placebo+SOC behandelten Patienten im Mittel bei 15,2 Tagen. Bei Betrachtung der einzelnen Ereignisse der stationären Aufenthalte betrug die mittlere Dauer in der Saxagliptin+SOC Gruppe 8,5 Tage, in der Placebo+SOC-Gruppe 7,9 Tage.

In der ZP zVT lag die durchschnittliche Dauer aller stationären Aufenthalte für Patienten in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe bei 10,6 Tagen, in der Vergleichsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten im Mittel bei 8,2 Tagen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Bei Betrachtung der einzelnen Ereignisse der stationären Aufenthalte betrug die mittlere Dauer in der Metformin+Saxagliptin+SOC Gruppe 6,2 Tage, in der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe 4,7 Tage. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC, dieser ist aber nicht klinisch relevant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Typ-2-Diabetes-Patienten werden in Deutschland sowohl ambulant als auch stationär wegen symptomatischer Ereignisse wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen des Typ-2-Diabetes mellitus versorgt. Der Fokus der Diabetestherapie im Krankenhaus liegt dabei auf kurzfristigen Behandlungszielen, während bei der ambulanten Behandlung die langfristigen Therapieziele im Vordergrund stehen. Dabei nahm die Inanspruchnahme der ambulanten Behandlung von 1998 bis 2004 zu und stieg erwartungsgemäß mit dem Alter der Patienten mit Diabetes mellitus an (Hauner et al., 2007). Bei der Inanspruchnahme der stationären Behandlungen konnte im gleichen Untersuchungszeitraum kein Anstieg beobachtet werden. Die Anzahl der stationären Tage pro stationären Patienten im Jahr nahm im Zeitverlauf etwas ab (Hauner et al., 2007). Eine in Deutschland durchgeführte Studie, die sich mit den Gesamtkosten für Typ-2-Diabetes-Patienten in Deutschland beschäftigte, ermittelte pro Patient durchschnittlich 1,3 Krankenhausaufenthalte pro Jahr (Liebl A. et al., 2001). Die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer im Jahr 2012 belief sich auf 7,6 Tage (Breuer T.G.K. et al., 2014). Diese Angaben sind vergleichbar mit der stationären Aufenthaltsdauer in den Studienergebnissen, wodurch diese mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.5 Weitere Folgekomplikationen – 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 weitere Folgekomplikationen

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	nicht berichtet
D1680L00002	nicht berichtet
D1680C00003	Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Amputation Zeit von der Randomisierung bis zur ersten peripheren Revaskularisation Zeit von der Randomisierung bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis Zeit von der Randomisierung bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Laserbehandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie oder anderer lokaler Behandlung der diabetischen Retinopathie Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) Anteil der Patienten mit erheblicher Änderung der Albuminurie (Normoalbuminurie, Mikroalbuminurie und/oder Makroalbuminurie) im Vergleich zum Ausgangswert

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für weitere Folgekomplikationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Als weitere Folgekomplikationen wurden in der Studie D1680C00003 jeweils die Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation, der ersten dokumentierten Laserbehandlung oder anderer lokaler Behandlung aufgrund des Entstehung und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie, Veränderungen des Albumin/Kreatinin-Quotienten und Änderung der Albuminurie sowie der Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, operationalisiert. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt weitere Folgekomplikationen ist somit für die Studienpopulation niedrig, aufgrund des Randomisierungsbruchs jedoch für die ZP zVT-Auswertung hoch.

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 4-47: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Zeit bis zur/zum ersten ...					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
	N=8280		N=8212		
Amputation	81 (1,0)	0,49	66 (0,80)	0,40	1,22 [0,89;1,70]
peripheren Revaskularisation	60 (0,7)	0,36	64 (0,8)	0,39	0,93 [0,65;1,33]
symptomatischen renalen Ereignis	401 (4,8)	2,46	370 (4,5)	2,28	1,08 [0,93;1,24]
chronischen Dialyse und/oder Nieren-transplantation	51 (0,6)	0,31	55 (0,7)	0,33	0,90 [0,61;1,32]
Laserbehandlung der Netzhaut	32 (0,4)	0,19	21 (0,3)	0,13	1,52 [0,88;2,68]
Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert	353 (7,3)	3,74	532 (11,0)	5,79	0,65 [0,57;0,74]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
	N=1299		N=39		
Amputation	1 (0,1)	0,04	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
peripheren Revaskularisation	3 (0,2)	0,11	1 (2,6)	1,35	0,08 [0,01;1,68]
symptomatischen renalen Ereignis	38 (2,9)	1,44	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
chronischen Dialyse und/oder Nieren-transplantation	4 (0,3)	0,15	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
Laserbehandlung der Netzhaut	2 (0,2)	0,07	1 (2,6)	1,34	0,06 [0,01;1,24]
Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert	42 (3,2)	1,60	5 (12,8)	7,00	0,24 [0,10;0,69]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
a: Es wurden auch Patienten gezählt, die ihre Einwilligung zurückgezogen hatten und dann starben. Patienten, die die Studie regulär beendeten und dann starben, werden hier nicht gezählt. b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen c: basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigt sich für die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und der ersten dokumentierten Laserbehandlung der Netzhaut liegen jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor.

In der ZP zVT zeigt sich für die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für die Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation und der ersten dokumentierten Laserbehandlung der Netzhaut zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Zeit bis zur ersten Amputation, symptomatischen renalen Ereignis und chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation können keine HR berechnet werden.

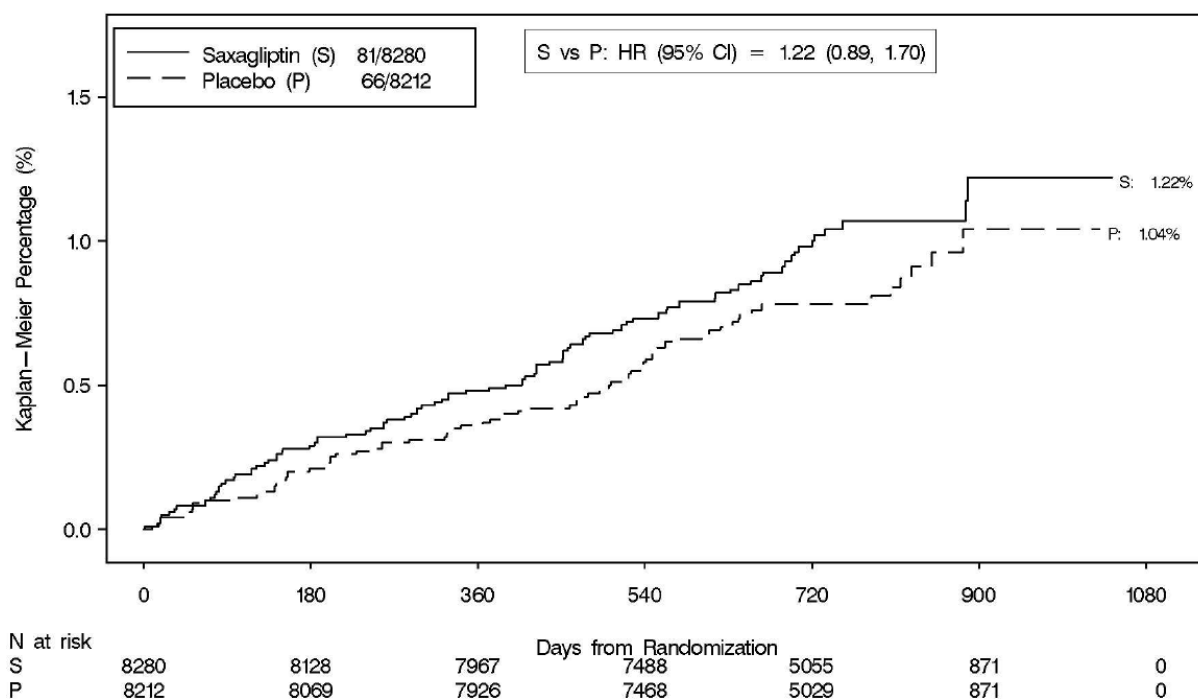


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

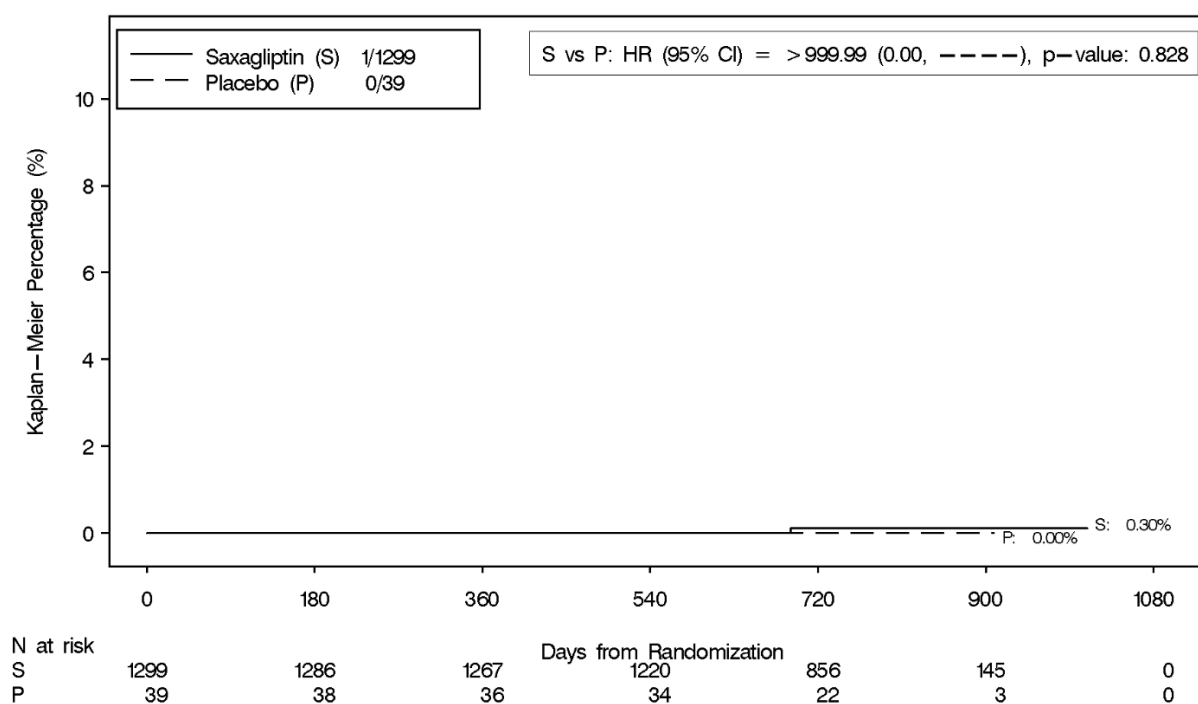


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

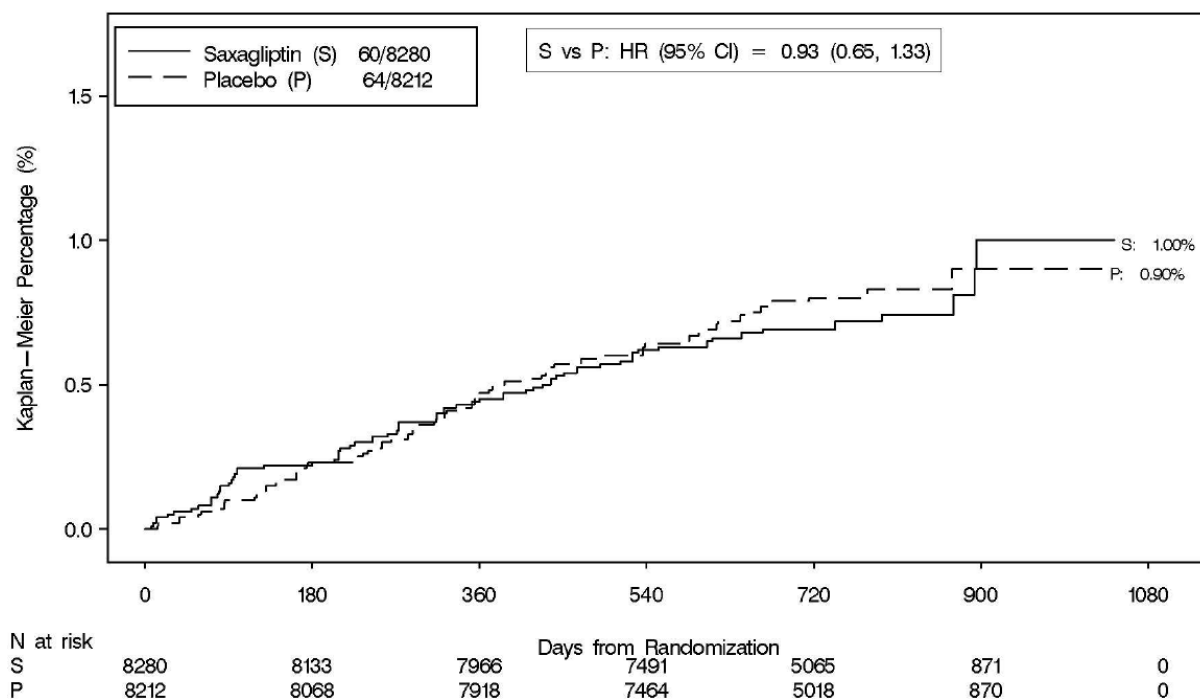


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

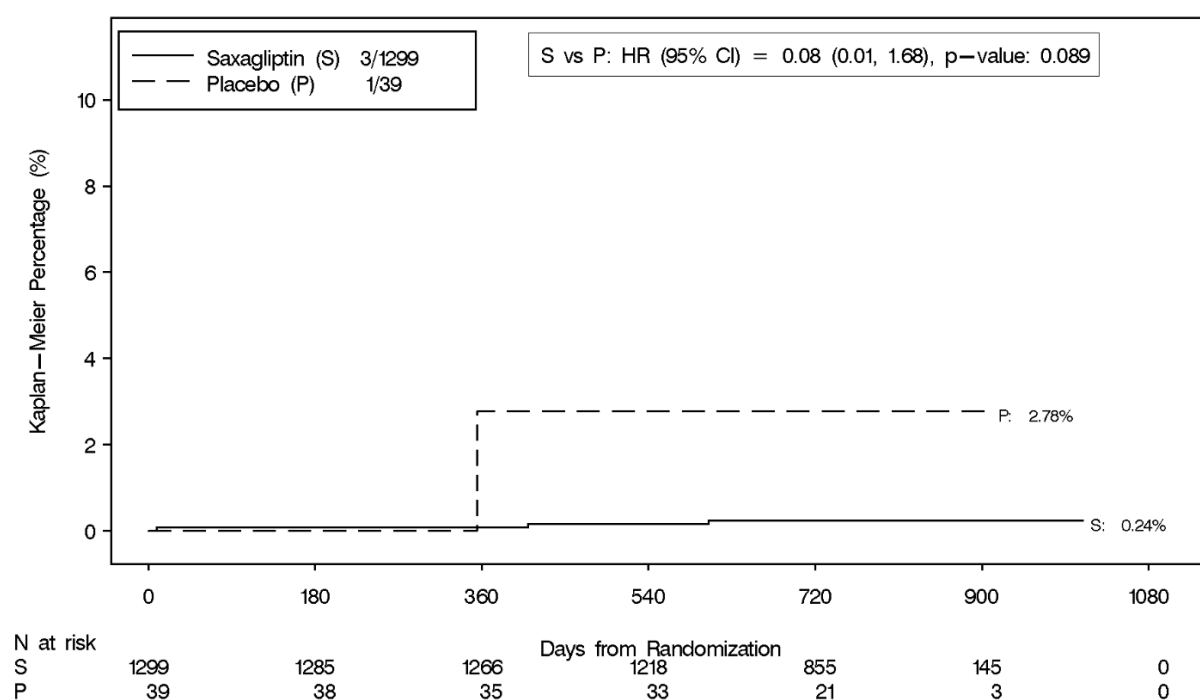


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

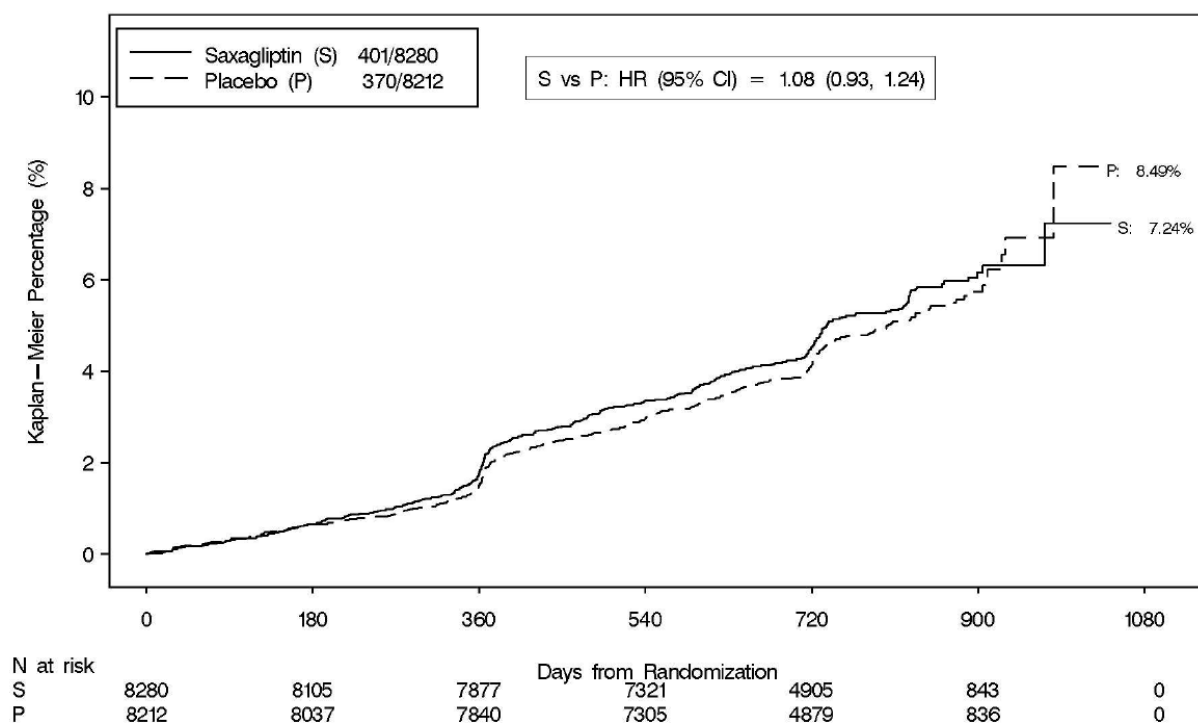


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

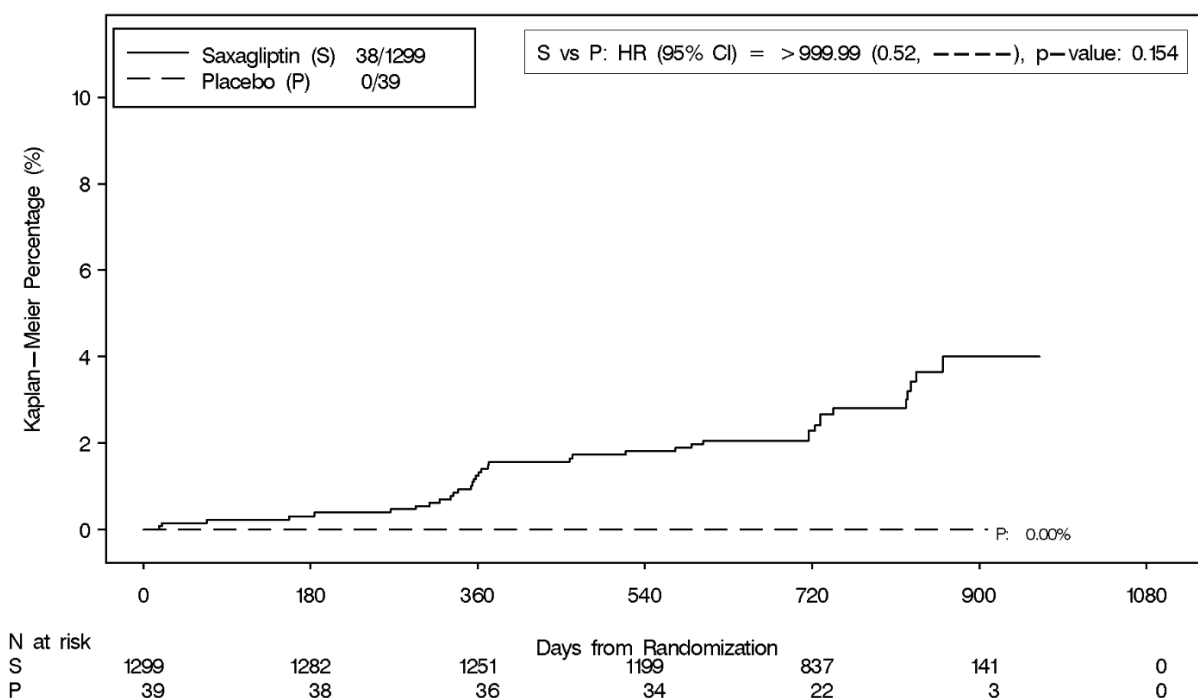


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

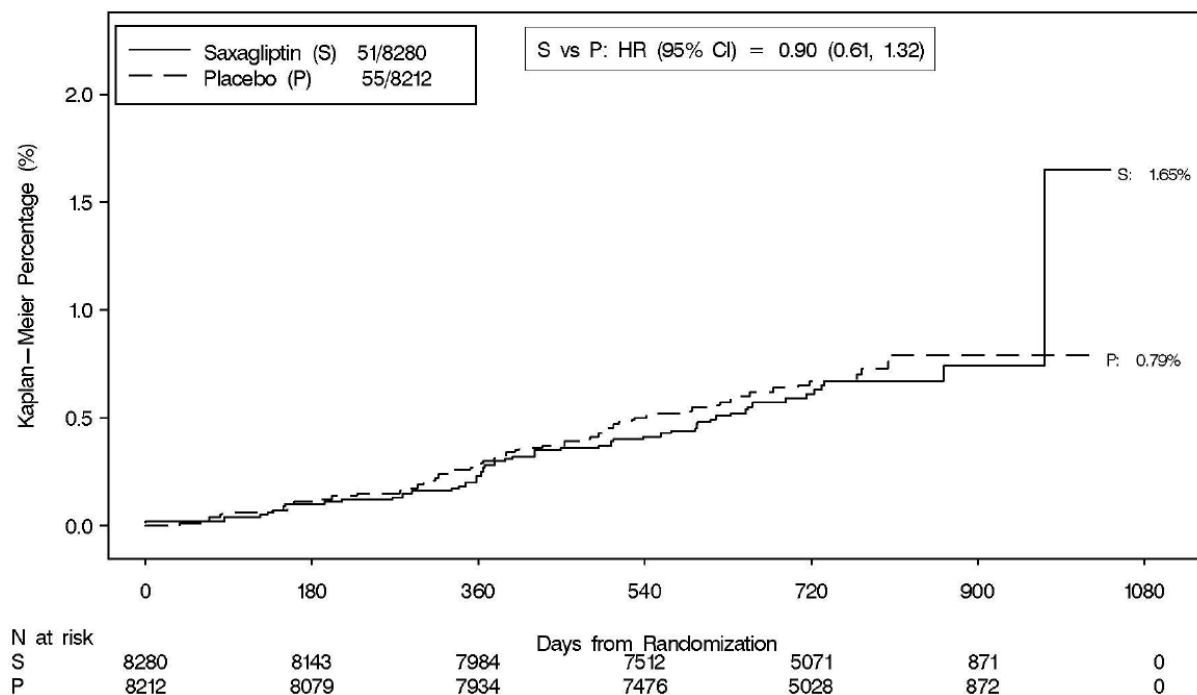


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

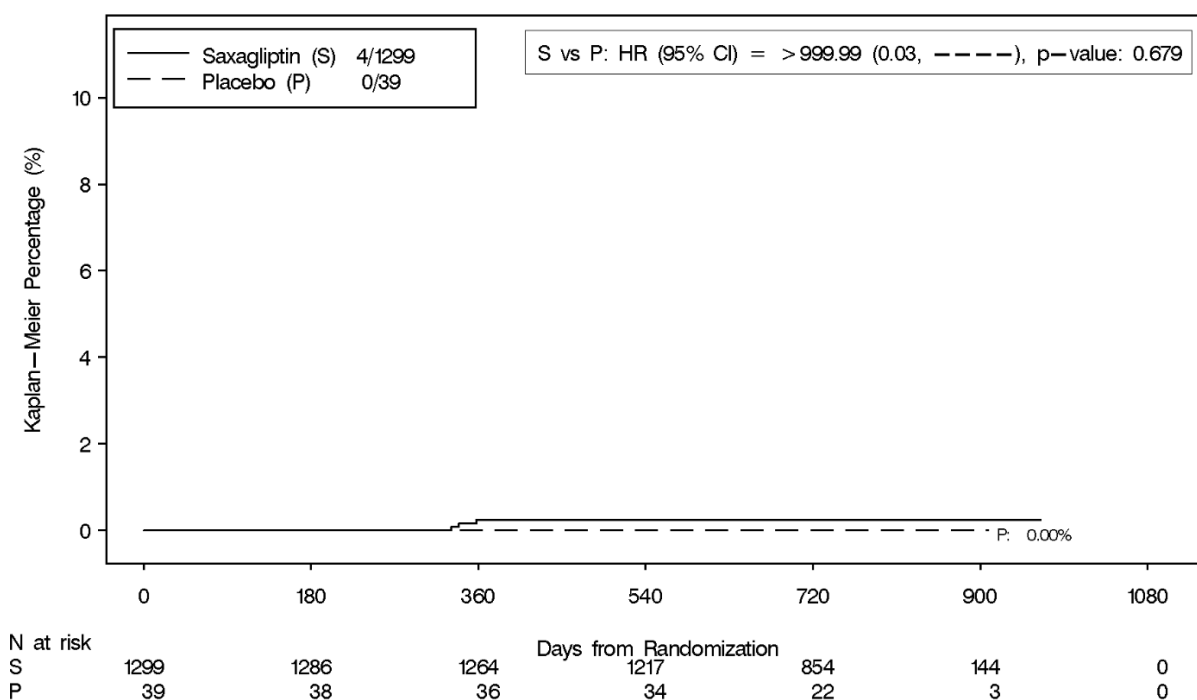


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

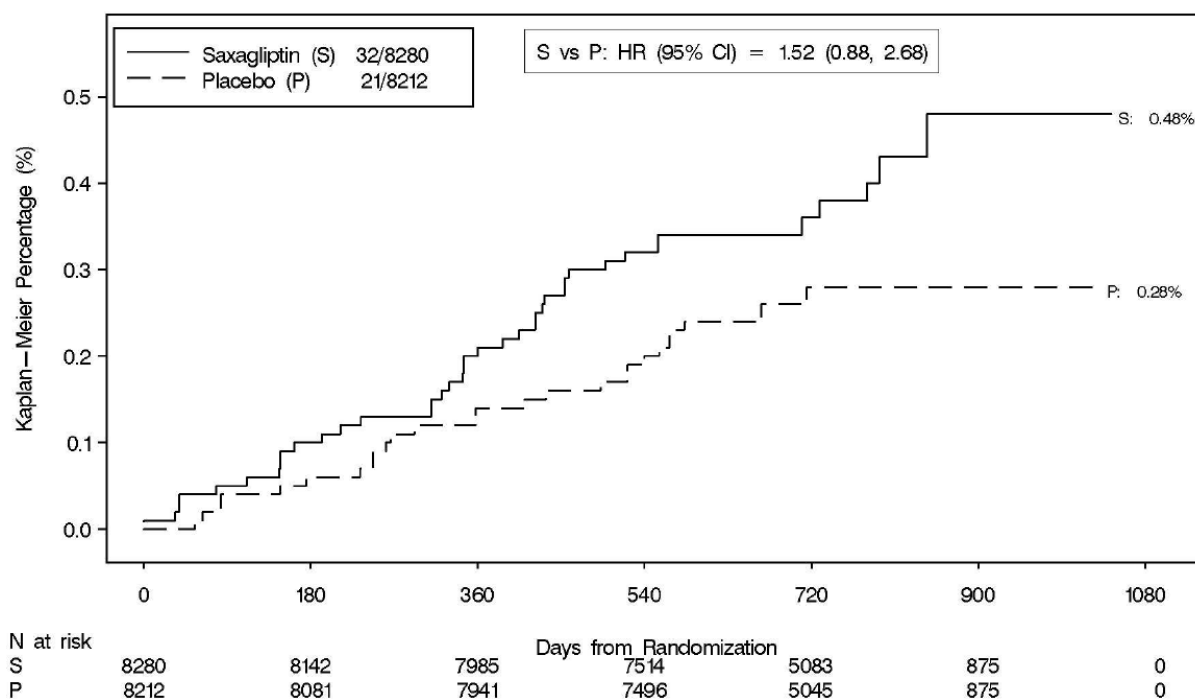


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

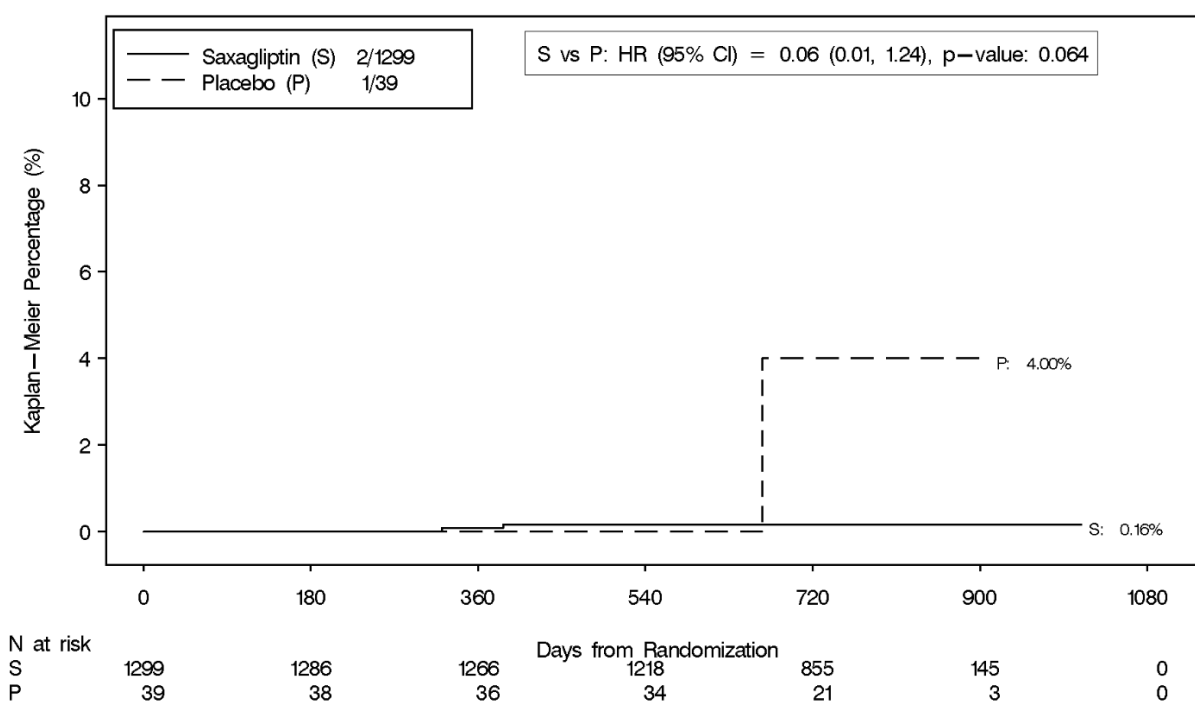


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

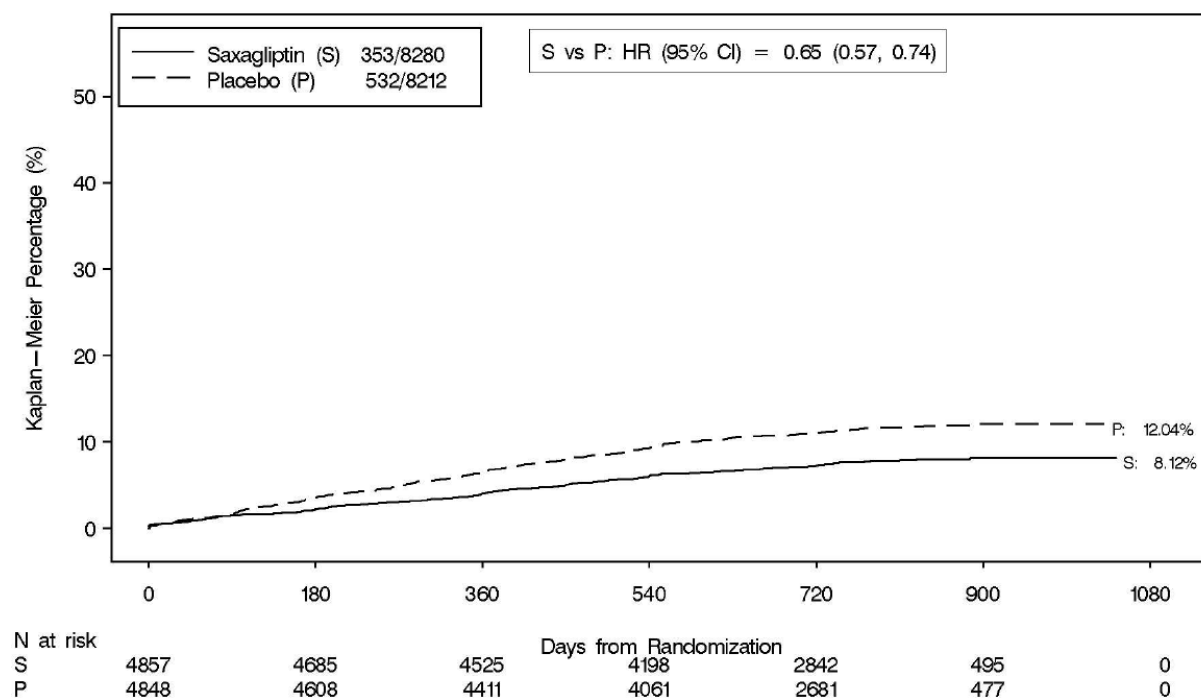


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

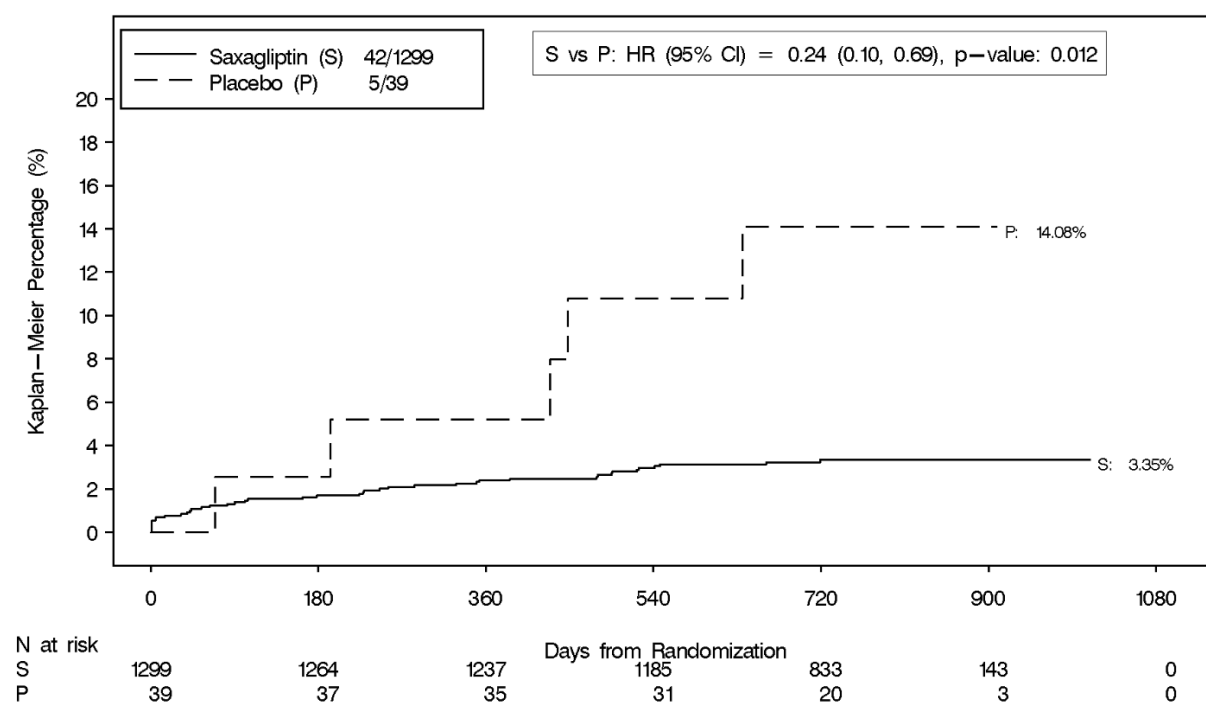


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^a
	N	Ausgangswert Mittelwert in mg/mmol (SD)	Endwert Mittelwert in mg/mmol (SD)	Veränderung Mittelwert in mg/mmol (SD)	N	Ausgangswert Mittelwert in mg/mmol (SD)	Endwert Mittelwert in mg/mmol (SD)	Veränderung Mittelwert in mg/mmol (SD)	MWD in mg/mmol (SE) [95%-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC				Placebo+SOC				
52 Wochen	6579	18,972 (72,5595)	18,236 (69,2009)	-0,737 (53,6648)	6424	18,486 (68,1500)	21,438 (87,6802)	2,952 (64,9489)	-3,69 (1,046) [-5,74;-1,64] SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,10;-0,03]
104 Wochen	5732	17,344 (64,6624)	20,945 (75,6142)	3,600 (56,6645)	5542	16,833 (63,2081)	24,165 (87,0440)	7,332 (66,113)	-3,73 (1,1614) [-6,01;-1,46] SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,10;-0,02]
Behandlungsende	5838	16,478 (58,9920)	18,987 (68,3808)	2,509 (54,6587)	5638	16,269 (59,9746)	22,710 (85,1848)	6,441 (68,3292)	-3,93 (1,1575) [-6,20;-1,66] SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,10;-0,03]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC				Metformin+Placebo+SOC+SU				
52 Wochen	1070	7,111 (35,8759)	7,173 (35,5897)	0,062 (16,4076)	32	11,340 (32,1121)	11,900 (36,4077)	0,559 (7,7216)	-0,50 (1,4542) [-3,35;2,35]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^a
	N	Ausgangswert Mittelwert in mg/mmol (SD)	Endwert Mittelwert in mg/mmol (SD)	Veränderung Mittelwert in mg/mmol (SD)	N	Ausgangswert Mittelwert in mg/mmol (SD)	Endwert Mittelwert in mg/mmol (SD)	Veränderung Mittelwert in mg/mmol (SD)	MWD in mg/mmol (SE) [95%-KI]
104 Wochen	951	6,120 (20,0296)	8,051 (28,7979)	1,931 (25,6078)	26	13,535 (35,3723)	23,265 (68,0843)	9,731 (38,2977)	-7,80 (7,5566) [-22,61;7,01]
Behandlungsende	961	6,130 (20,0442)	6,973 (24,9580)	0,843 (22,4171)	27	13,044 (34,7789)	20,500 (65,7230)	7,456 (39,2907)	-6,61 (7,5960) [-21,50;8,27]
a: lokale Berechnung; nicht adjustiert KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.									

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^{c,d} [95%-KI]	ARR ^c [95%-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie ^a							
52 Wochen	4124	464 (11,3)	4058	539 (13,3)	0,83 [0,73;0,94]	0,85 [0,75;0,95]	-0,02 [-0,03;-0,01]
104 Wochen	3660	640 (17,5)	3551	674 (19,0)	0,90 [0,80;1,02]	0,92 [0,84;1,02]	-0,01 [-0,03;0,00 ^f]
Behandlungsende	3743	555 (14,8)	3641	617 (16,9)	0,85 [0,75;0,97]	0,88 [0,79;0,97]	-0,02 [-0,04;-0,00^e]
Normoalbuminurie zu Makroalbuminurie ^a							
52 Wochen	4124	25 (0,6)	4058	26 (0,6)	0,95 [0,55;1,64]	0,95 [0,55;1,64]	0,00 [-0,00 ^e ;0,00 ^f]
104 Wochen	3660	39 (1,1)	3551	37 (1,0)	1,02 [0,65;1,61]	1,02 [0,65;1,60]	0,00 [-0,00 ^e ;0,00 ^f]
Behandlungsende	3743	36 (1,0)	3641	31 (0,9)	1,13 [0,70;1,83]	1,13 [0,70;1,82]	0,00 [-0,00 ^e ;0,01]
Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie ^b							
52 Wochen	1801	568 (31,5)	1753	451 (25,7)	1,33 [1,15;1,54]	1,23 [1,10;1,36]	0,06 [0,03;0,09]
104 Wochen	1537	396 (25,8)	1492	303 (20,3)	1,36 [1,15;1,61]	1,27 [1,11;1,45]	0,05 [0,02;0,08]
Behandlungsende	1561	451 (28,9)	1505	352 (23,4)	1,33 [1,13;1,56]	1,24 [1,10;1,39]	0,06 [0,02;0,09]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^{c,d} [95%-KI]	ARR ^c [95%-KI]
Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie ^a							
52 Wochen	1801	146 (8,1)	1753	194 (11,1)	0,71 [0,57;0,89]	0,73 [0,60;0,90]	-0,03 [-0,05;-0,01]
104 Wochen	1537	191 (12,4)	1492	267 (17,9)	0,65 [0,53;0,80]	0,69 [0,58;0,82]	-0,05 [-0,08;-0,03]
Behandlungsende	1561	181 (11,6)	1505	249 (16,5)	0,66 [0,54;0,81]	0,70 [0,59;0,84]	-0,05 [-0,07;-0,02]
Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie ^b							
52 Wochen	654	24 (3,7)	613	17 (2,8)	1,34 [0,71;2,51]	1,32 [0,72;2,44]	0,01 [-0,01;0,03]
104 Wochen	535	18 (3,4)	499	11 (2,2)	1,54 [0,72;3,30]	1,53 [0,73;3,20]	0,01 [-0,01;0,03]
Behandlungsende	534	23 (4,3)	492	15 (3,0)	1,43 [0,74;2,78]	1,41 [0,75;2,68]	0,01 [-0,01;0,04]
Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie ^b							
52 Wochen	654	171 (26,1)	613	139 (22,7)	1,21 [0,93;1,56]	1,15 [0,95;1,40]	0,03 [-0,01;0,08]
104 Wochen	535	138 (25,8)	499	111 (22,2)	1,22 [0,91;1,62]	1,16 [0,93;1,44]	0,04 [-0,02;0,09]
Behandlungsende	534	148 (27,7)	492	115 (23,4)	1,26 [0,95;1,67]	1,19 [0,96;1,46]	0,04 [-0,01;0,10]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU				
Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie ^a							
52 Wochen	813	73 (9,0)	23	2 (8,7)	1,04 [0,24;4,50]	1,03 [0,27;3,95]	0,00 [-0,11;0,12]
104 Wochen	749	101 (13,5)	18	2 (11,1)	1,25 [0,28;5,50]	1,21 [0,32;4,54]	0,02 [-0,12;0,17]
Behandlungsende	754	91 (12,1)	19	2 (10,5)	1,17 [0,27;5,13]	1,15 [0,30;4,31]	0,02 [-0,12;0,16]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^{c,d} [95%-KI]	ARR ^c [95%-KI]
Normoalbuminurie zu Makroalbuminurie ^a							
52 Wochen	813	6 (0,7)	23	0 (0,0)	0,38 [0,02;6,91] ^{c,d}	0,38 [0,02;6,61]	0,01 [-0,05;0,06]
104 Wochen	749	7 (0,9)	18	1 (5,6)	0,16 [0,02;1,38]	0,17 [0,02;1,30]	-0,05 [-0,15;0,06]
Behandlungsende	754	5 (0,7)	19	1 (5,3)	0,12 [0,01;1,08]	0,13 [0,02;1,03]	-0,05 [-0,15;0,05]
Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie ^b							
52 Wochen	243	95 (39,1)	7	2 (28,6)	1,60 [0,31;8,44]	1,37 [0,42;4,46]	0,11 [-0,24;0,45]
104 Wochen	228	66 (28,9)	6	2 (33,3)	0,81 [0,15;4,56]	0,87 [0,28;2,74]	-0,04 [-0,43;0,34]
Behandlungsende	231	79 (34,2)	6	2 (33,3)	1,04 [0,19;5,80]	1,03 [0,33;3,23]	0,01 [-0,37;0,39]
Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie ^a							
52 Wochen	243	11 (4,5)	7	0 (0,0)	0,74 [0,04;13,80] ^{c,d}	0,75 [0,05;11,71]	0,05 [-0,12;0,22]
104 Wochen	228	15 (6,6)	6	1 (16,7)	0,35 [0,04;3,21]	0,39 [0,06;2,52]	-0,10 [-0,40;0,20]
Behandlungsende	231	15 (6,5)	6	1 (16,7)	0,35 [0,04;3,16]	0,39 [0,06;2,49]	-0,10 [-0,40;0,20]
Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie ^b							
52 Wochen	36	3 (8,3)	2	0 (0,0)	0,52 [0,02;13,20] ^{c,d}	0,57 [0,04;8,61]	0,08 [-0,35;0,52]
104 Wochen	32	1 (3,1)	2	0 (0,0)	0,24 [0,01;7,50] ^{c,d}	0,27 [0,01;5,34]	0,03 [-0,40;0,46]
Behandlungsende	33	1 (3,0)	2	0 (0,0)	0,23 [0,01;7,27] ^{c,d}	0,26 [0,01;5,19]	0,03 [-0,40;0,46]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^{c,d} [95%-KI]	ARR ^c [95%-KI]
Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie ^b							
52 Wochen	36	11 (30,6)	2	0 (0,0)	2,25 [0,10;50,82] ^{c,d}	1,86 [0,14;24,50]	0,31 [-0,14;0,75]
104 Wochen	32	10 (31,3)	2	0 (0,0)	2,33 [0,10;53,03] ^{c,d}	1,91 [0,14;25,17]	0,31 [-0,14;0,76]
Behandlungsende	33	10 (30,3)	2	0 (0,0)	2,23 [0,10;50,71] ^{c,d}	1,85 [0,14;24,45]	0,30 [-0,15;0,75]
a: OR <1, RR <1, ARR <0 zugunsten von Saxagliptin b: OR >1, RR >1, ARR >0 zugunsten von Saxagliptin c: lokale Berechnung; nicht adjustiert d: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die lokale Berechnung des OR und RR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur). e: Der Wert des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00 f: Der Wert des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 0,00 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben. Normoalbuminurie: Albuminurie <3,4 mg/mmol Mikroalbuminurie: Albuminurie ≥3,4 - ≤33,9 mg/mmol Makroalbuminurie: Albuminurie >33,9 mg/mmol							

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In Tabelle 4-48 sind die Ergebnisse für die mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten dargestellt.

Für die Studienpopulation ergibt sich zu allen betrachteten Zeitpunkten ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC.

Für die ZP zVT ergibt sich zu allen betrachteten Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

In

Tabelle 4-49 sind die Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt.

In der Studienpopulation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Änderung von Normo- zu Mikroalbuminurie nach 52 Wochen und zu Behandlungsende zugunsten von Saxagliptin+SOC. Ebenfalls statistisch signifikant unterscheiden sich die Gruppen bezüglich der Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie zugunsten der mit Saxagliptin+SOC behandelten Gruppe zu allen Zeitpunkten (52 Wochen, 104 Wochen und Behandlungsende). Auch die Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie ist zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant zugunsten der Saxagliptin+SOC-Gruppe.

Für die ZP zVT zeigt sich für die Veränderung von Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie, Normoalbuminurie zu Makroalbuminurie, Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie, Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie, Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie und Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie zu keinem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die NVL verfolgt in ihren Therapiezielen die Vermeidung und Behandlung von Folgeerkrankungen. Dies beinhaltet die Senkung des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen, die Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie), des diabetischen Fußsyndroms, sowie die Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Eine intensiviertere Therapie mit OAD oder Insulin bewirkt eine Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen. Die Verminderung der mikrovaskulären Ereignisse wurde als das wesentliche langfristige Ziel der antihyperglykämischen Therapie festgelegt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes gibt für das Auftreten von diabetischen Augenerkrankungen für Frauen mit Diabetes mellitus eine Häufigkeit von 15,5% bzw. bei Männern mit Diabetes mellitus von 13,9% an, für das Auftreten von diabetischen Nervenleiden 11,8% bzw. 9,2%, für das Auftreten vom diabetischen Fußsyndrom 6,5% bzw. 7,4% sowie für Amputationen eine Häufigkeit von 1,4% bzw. 2,6% (Robert Koch Institut, 2011). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) berichtete beim Diabetes Kongress 2012 eine hohe Zahl von 40.000 diabetesbedingten Amputationen, wobei in mehr als der Hälfte der Fälle der einseitig amputierten Patienten innerhalb der nächsten vier Jahre die Amputation auf der Gegenseite folgt (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2012). Weiterhin berichtet die DDG, dass etwa ein Viertel der über sechs Millionen Menschen mit Diabetes in Deutschland im Laufe ihrer Erkrankung ein diabetisches Fußsyndrom erleidet. Aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung, die mit einer Amputation einhergeht, steht in Deutschland eine optimale Blutzuckereinstellung und eine frühzeitige Behandlung dieser Komplikation im Vordergrund. Dies signalisiert auch die spezifische NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ bei Typ-2-Diabetes-Patienten, in der Behandlungsstrategien definiert wurden (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2010a). Zur zusätzlichen Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen empfiehlt die NVL „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ ein Screening auf Albuminurie, bei dem der Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin des Patienten gemessen wird (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2013). Albuminurie ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Diese kann unbehandelt bis zum kompletten Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer für den Patienten sehr belastenden Dialysebehandlung führen. Des Weiteren ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion auch ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2013). Außerdem wird die glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) zur Bestimmung der Nierenfunktion im Versorgungsalltag herangezogen. Grundsätzlich wird neben einer Basisdiagnostik eine mikroskopische Untersuchung sowie eine differenzialdiagnostische Abklärung der Nephropathie durchgeführt. Zur diabetischen Retinopathie wurde ebenfalls eine nationale Versorgungsleitlinie veröffentlicht, wodurch auch hier die Relevanz der Folgekomplikation im deutschen Versorgungskontext gegeben ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2010b). Die qualitätsgesicherte Diagnostik und Therapie steht damit im Mittelpunkt, um das Risiko einer Erblindung zu senken, die Lebensqualität des Patienten zu erhalten und langfristig Kosten einzusparen. Eine Insulinbehandlung wird gemäß der NVL erst als dritte oder vierte

Therapiestufe, nach einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle mit oralen Antidiabetika oder einer Kontraindikation gegen orale Antidiabetika, empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in den aktuellen deutschen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen wider. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 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 4-50: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	Anhand einer Responder-Analyse: Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion um mehr als 5% nach Woche 52/104
D1680L00002	Anhand einer Responder-Analyse: Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion um mehr als 5% nach Woche 52
D1680C00003	Anhand einer Responder-Analyse: Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion um mehr als 5% nach Woche 52/104 und zum Behandlungsende

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

Eine Gewichtsveränderung war in der Studie als sekundärer konfirmatorisch getesteter Key-Endpunkt (es erfolgte eine Adjustierung aufgrund des multiplen Testens von Endpunkten) definiert und wurde als Differenz des adjustierten Mittelwertes des Gewichts in Woche 52 und zu Woche 104 mit dem adjustierten Mittelwert des Gewichts zu Studienbeginn analysiert. Als Responder-Analyse wird der Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme- bzw. -reduktion um mehr als 5% dargestellt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben und mindestens eine nicht-fehlende Wirksamkeitsmessung zu Baseline und Post-Baseline haben, erhoben (Full Analysis Set).

Studie D1680L00002

Die Gewichtsveränderung wurde in dieser Studie im Rahmen der körperlichen Untersuchungen während der einzelnen Visiten untersucht. Als Responder-Analyse wird ebenfalls der Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme- bzw. -reduktion um mehr als 5% dargestellt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung in der

Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, das Körpergewicht ist objektiv messbar und die Messungen erfolgten unter standardisierten Bedingungen. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben und mindestens eine nicht-fehlende Wirksamkeitsmessung zu Baseline und Post-Baseline haben, erhoben (Full Analysis Set).

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen wird die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion um mehr als 5% zu Woche 52 , zu Woche 104 und zum Behandlungsende verglichen. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung ist somit für die Studienpopulation niedrig, aufgrund des Randomisierungsbruchs jedoch für die ZP zVT-Auswertung hoch.

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 4-52: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+Glipizid				
52 Wochen	423	32 (7,6)	425	106 (24,9)	0,25 [0,16;0,38]	0,30 [0,21;0,44]	-0,17 [-0,22;-0,13]
104 Wochen	423	41 (9,7)	425	127 (29,9)	0,25 [0,17;0,37]	0,32 [0,23;0,45]	-0,20 [-0,25;-0,15]
D1680L00002	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glimepirid				
52 Wochen	354	12 (3,4)	348	31 (8,9)	0,36 [0,18;0,71]	0,38 [0,20;0,73]	-0,06 [-0,09;-0,02]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
52 Wochen	7020	779 (11,1)	6868	724 (10,5)	1,06 [0,95;1,18]	1,05 [0,96;1,16]	0,01 [-0,00 ^b ;0,02]
104 Wochen	3333	421 (12,6)	3183	383 (12,0)	1,06 [0,91;1,23]	1,05 [0,92;1,19]	0,01 [-0,01;0,02]
Behandlungs- ende	6438	919 (14,3)	6251	896 (14,3)	1,00 [0,90;1,10]	1,00 [0,91;1,08]	-0,00 [-0,01;0,01]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+ Saxagliptin+SOC		Metformin+ Placebo+SOC+SU				
52 Wochen	1155	108 (9,4)	34	3 (8,8)	1,07 [0,32;3,54]	1,06 [0,35;3,17]	0,01 [-0,09;0,10]
104 Wochen	588	59 (10,0)	17	2 (11,8)	0,84 [0,19;3,75]	0,85 [0,23;3,21]	-0,02 [-0,17;0,14]
Behandlungs- ende	1065	117 (11,0)	31	4 (12,9)	0,83 [0,29;2,42]	0,85 [0,34;2,16]	-0,02 [-0,14;0,10]
a: lokale Berechnung; nicht adjustiert b: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00001

Hinsichtlich der Gewichtszunahme (>5%) ergibt sich zu Woche 52 und zu Woche 104 in der Studie D1680C00001 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 ergibt sich bezüglich der Gewichtszunahme (>5%) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Gewichtszunahme (>5%) vor.

Für die ZP zVT zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Gewichtszunahme (>5%).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gewichtsreduktion (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+Glipizid				
52 Wochen	423	104 (24,6)	425	33 (7,8)	3,87 [2,55;5,88]	3,17 [2,19;4,57]	0,17 [0,12;0,22]
104 Wochen	423	126 (29,8)	425	48 (11,3)	3,33 [2,31;4,80]	2,64 [1,95;3,57]	0,18 [0,13;0,24]
D1680L00002	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glimepirid				
52 Wochen	354	28 (7,9)	348	11 (3,2)	2,63 [1,29;5,37]	2,50 [1,27;4,95]	0,05 [0,01;0,08]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
52 Wochen	7020	680 (9,7)	6868	668 (9,7)	1,00 [0,89;1,11]	1,00 [0,90;1,10]	-0,00 [-0,01;0,01]
104 Wochen	3333	512 (15,4)	3183	514 (16,1)	0,94 [0,82;1,08]	0,95 [0,85;1,06]	-0,01 [-0,03;0,01]
Behandlungs- ende	6438	923 (14,3)	6251	984 (15,7)	0,90 [0,81;0,99]	0,91 [0,84;0,99]	-0,01 [-0,03;-0,00 ^b]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+ Saxagliptin+SOC		Metformin+ Placebo+SOC+SU				
52 Wochen	1155	101 (8,7)	34	3 (8,8)	0,99 [0,30;3,30]	0,99 [0,33;2,97]	0,00 [-0,10;0,10]
104 Wochen	588	87 (14,8)	17	3 (17,6)	0,81 [0,23;2,88]	0,84 [0,29;2,38]	-0,03 [-0,21;0,15]
Behandlungs- ende	1065	158 (14,8)	31	5 (16,1)	0,91 [0,34;2,39]	0,92 [0,41;2,08]	-0,01 [-0,14;0,12]
a: lokale Berechnung; nicht adjustiert b: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00001

Hinsichtlich der Gewichtsreduktion (>5%) ergibt sich zu Woche 52 und zu Woche 104 in der Studie D1680C00001 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 ergibt sich bezüglich der Gewichtsreduktion (>5%) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigt sich zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Gewichtsreduktion (>5%) zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Zu Woche 52 und zu Woche 104 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Für die ZP zVT zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Gewichtsreduktion (>5%).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da dieses Vorgehen in der Erstbewertung von Onglyza® vom G-BA bereits als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013d). Die Studie D1680C00003 wird ebenfalls nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Grundsätzen zur Wirkstoffauswahl nennt die NVL bei der Abwägung von Nutzen und Risiken auch Gewichtsveränderungen und weist auf das diesbezüglich ungünstige Nebenwirkungsprofil von Sulfonylharnstoffen hin (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Als Orientierungsgrößen für die Therapieziele von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus nennt die NVL für die Gewichtsabnahme bei Übergewicht eine Gewichtsreduktion um etwa 5% bei Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m² und eine Reduktion um mehr als 10% für Patienten mit einem höheren BMI. Der durchschnittliche BMI der Patienten der Zielpopulationen in den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 liegt im Mittel zwischen 29,3 und 31,5 kg/m² und ist somit vergleichbar mit dem durchschnittlichen

BMI von 31,1 kg/m² (n=6619) der im Rahmen der IMS-Analyse ausgewerteten Patienten in Deutschland, die 18 Jahre oder älter waren. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein großer Teil der Typ-2-Diabetes-Patienten übergewichtig ist. Die Auswertung der Teilnehmer eines Disease Management Programmes einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 bestätigt die hohe Rate an übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten: nur ca. 16% wiesen einen BMI unter 25 kg/m² auf (Hagen et al., 2011). Vor allem für übergewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus spielt die Gewichtsreduktion in ihrer Therapie eine mindestens genauso wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010; Deutsche Adipositas Gesellschaft, 2014).

In den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 wurde der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5% erreichten unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff untersucht. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten der Zielpopulation vor Beginn der Therapie mit im Mittel zwischen 83,3 und 88,7 kg entsprach in etwa dem Durchschnittsgewicht der Patienten in Deutschland, die im Rahmen der IMS-Analyse ausgewertet wurden (86,7 kg, n=7272).

Eine Beobachtungsstudie mit mehr als 5.000 Typ-2-Diabetes-Patienten zeigte, dass bereits eine Gewichtsreduktion von 2 bis 5% nach einem Jahr zur günstigen Beeinflussung kardiovaskulärer Risikoparameter wie Lipidprofil oder Blutdruck führt (Wing et al., 2011). In diesem Zusammenhang ist der in der vorliegenden Nutzenbewertung definierte Grenzwert von 5% auf jeden Fall therapierelevant für den Patienten.

Der Effekt einer Gewichtsabnahme auf die gewichtsbezogene Lebensqualität (SHIELD WQ-9 Fragebogen) wurde in einer placebokontrollierten klinischen Studie mit übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten untersucht. Hierbei zeigte sich, dass eine Gewichtsreduktion eine statistisch signifikante Verbesserung der Gesamtlebensqualität und des Selbstwertgefühls hervorruft (Parikh et al., 2013).

Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Des Weiteren entsprechen die Patientencharakteristika der Zielpopulation der deutschen Versorgungsrealität. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)– RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	nicht erhoben
D1680L00002	nicht erhoben
D1680C00003	Deskriptive Darstellung des EQ-5D-Fragebogen zu Studienbeginn, 52 Wochen, Studienende und nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis EQ-5D^a: 5 Fragen zur Beurteilung der Dimensionen • Beweglichkeit und Mobilität • Die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen • Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit) • Schmerzen, körperliche Beschwerden • Angst bzw. Depression Diese Fragen können jeweils mit 1=keine Probleme, 2=einige Probleme, 3=extreme Probleme beantwortet werden Änderung des EQ-5D VAS von Studienbeginn bis Woche 52, Woche 104 und Studienende, 3 Monate / 3-6 Monate / 6-12 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis EQ-5D VAS: Die Patienten schätzen ihren Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (visual analogue scale - VAS) von 0 bis 100 (0: schlimmster denkbarer Gesundheitszustand; 100: bester denkbarer Gesundheitszustand) ein. a: Die Ergebnisse des EQ-5D-Fragebogens zu den fünf Dimensionen können in einem einzigen Score zusammengefasst werden, der zwischen 0 und 1 liegt. Dabei steht der Wert 0 für Tod und der Wert 1 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Insgesamt ergeben sich 243 mögliche verschiedene Gesundheitszustände. Für die Gewichtung der einzelnen Kategorien werden Referenzländer hinzugezogen. In der Studie D1680C00003 wurde als Referenzland United Kingdom (Vereinigtes Königreich, UK) gewählt, um sogenannte utility values zu generieren. Da diese Referenzwerte nicht in jedem Fall auf Deutschland zu übertragen sind, wurde in diesem Dossier von der Darstellung des Scores abgesehen.

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Lebensqualität wurde in der Studie D1680C00003 über zwei Operationalisierungen gemessen, deskriptiv als EQ-5D-Fragebogen und vergleichend anhand des EQ-5D VAS. Der EQ-5D ist ein weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität. Der Endpunkterheber sowie die Patienten waren zu jedem Zeitpunkt bezüglich der Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es wird angenommen, dass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für die Studienpopulation niedrig ist, aufgrund des Randomisierungsbruchs jedoch für die ZP zVT hoch ist.

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 4-56: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 Studienpopulation)

Studie	Level	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC	
		N	n (%)	N	n (%)
D1680C00003 – SP					
Ausgangswert					
Mobilität	1		4791 (57,9)		4669 (56,9)
	2	8280	3404 (41,1)	8212	3434 (41,8)
	3		15 (0,2)		25 (0,3)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		7397 (89,3)		7314 (89,1)
	2	8280	761 (9,2)	8212	763 (9,3)
	3		51 (0,6)		51 (0,6)
Alltägliche Tätigkeiten	1		6006 (72,5)		5846 (71,2)
	2	8280	2060 (24,9)	8212	2131 (25,9)
	3		143 (1,7)		152 (1,9)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		3888 (47,0)		3839 (46,7)
	2	8280	3999 (48,3)	8212	3980 (48,5)
	3		321 (3,9)		310 (3,8)
Angst	1		5706 (68,9)		5730 (69,8)
	2	8280	2344 (28,3)	8212	2242 (27,3)
	3		157 (1,9)		156 (1,9)
52 Wochen					
Mobilität	1		4215 (50,9)		4111 (50,1)
	2	8280	2900 (35,0)	8212	2864 (34,9)
	3		22 (0,3)		35 (0,4)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		6387 (77,1)		6254 (76,2)
	2	8280	697 (8,4)	8212	712 (8,7)
	3		51 (0,6)		43 (0,5)
Alltägliche Tätigkeiten	1		5291 (63,9)		5115 (62,3)
	2	8280	1714 (20,7)	8212	1736 (21,1)
	3		132 (1,6)		156 (1,9)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		3534 (42,7)		3446 (42,0)
	2	8280	3347 (40,4)	8212	3238 (39,4)
	3		255 (3,1)		325 (4,0)

Studie	Level	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC	
		N	n (%)	N	n (%)
Angst	1		5111 (61,7)		5021 (61,1)
	2	8280	1893 (22,9)	8212	1848 (22,5)
	3		131 (1,6)		136 (1,7)
Behandlungsende					
Mobilität	1		4076 (49,2)		3977 (48,4)
	2	8280	2733 (33,0)	8212	2699 (32,9)
	3		42 (0,5)		41 (0,5)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		6064 (73,2)		5939 (72,3)
	2	8280	714 (8,6)	8212	715 (8,7)
	3		72 (0,9)		59 (0,7)
Alltägliche Tätigkeiten	1		4978 (60,1)		4848 (59,0)
	2	8280	1703 (20,6)	8212	1721 (21,0)
	3		169 (2,0)		147 (1,8)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		3409 (41,2)		3320 (40,4)
	2	8280	3154 (38,1)	8212	3116 (37,9)
	3		288 (3,5)		280 (3,4)
Angst	1		4976 (60,1)		4849 (59,0)
	2	8280	1749 (21,1)	8212	1742 (21,2)
	3		124 (1,5)		124 (1,5)
Nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis^a					
Mobilität	1		602 (45,8)		566 (45,2)
	2	8280	691 (52,6)	8212	678 (54,2)
	3		20 (1,5)		8 (0,6)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		1071 (81,6)		1037 (82,8)
	2	8280	209 (15,9)	8212	200 (16,0)
	3		33 (2,5)		15 (1,2)
Alltägliche Tätigkeiten	1		778 (59,2)		728 (58,2)
	2	8280	447 (34,0)	8212	466 (37,3)
	3		89 (6,8)		56 (4,5)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		537 (40,9)		496 (39,6)
	2	8280	681 (51,8)	8212	681 (54,4)
	3		96 (7,3)		75 (6,0)
Angst	1		857 (65,2)		815 (65,1)
	2	8280	419 (31,9)	8212	403 (32,2)
	3		38 (2,9)		34 (2,7)

Studie	Level	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC	
		N	n (%)	N	n (%)
a: Die Prozente basieren auf der Anzahl an Patienten, die die entsprechende Frage beantwortet haben, da ein Patient mehrfach pro Frage gezählt werden kann.					
SP: Studienpopulation; SOC: Standard of care					
Dargestellte Population der Studie D1680C00003:					
SP: Studienpopulation					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In Tabelle 4-56 sind die Ergebnisse des EQ-5D Fragebogens für die Studienpopulation dargestellt. Es ist zu beobachten, dass jeweils zu Baseline, zu 52 Wochen und zum Behandlungsende die Rücklaufquote der Fragebögen pro Behandlungsgruppe ausreichend ist (d. h. >80%). Auf eine Interpretation der Ergebnisse wird verzichtet, da die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt werden und deshalb keine Aussagen über einen möglichen Behandlungsunterschied gemacht werden können.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 ZP zVT)

Studie	Level	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU	
		N	n (%)	N	n (%)
D1680C00003 – ZP zVT					
Ausgangswert					
Mobilität	1		902 (69,4)		22 (56,4)
	2	1299	388 (29,9)	39	17 (43,6)
	3		1 (0,1)		0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		1199 (92,3)		34 (87,2)
	2	1299	87 (6,7)	39	5 (12,8)
	3		5 (0,4)		0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1		1022 (78,7)		25 (64,1)
	2	1299	258 (19,9)	39	12 (30,8)
	3		11 (0,8)		2 (5,1)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		696 (53,6)		15 (38,5)
	2	1299	552 (42,5)	39	21 (53,8)
	3		43 (3,3)		3 (7,7)
Angst	1		946 (72,8)		25 (64,1)
	2	1299	320 (24,6)	39	14 (35,9)
	3		25 (1,9)		0 (0,0)
52 Wochen					
Mobilität	1		819 (63,0)		24 (61,5)
	2	1299	338 (26,0)	39	9 (23,1)
	3		2 (0,2)		0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		1081 (83,2)		30 (76,9)
	2	1299	72 (5,5)	39	3 (7,7)
	3		6 (0,5)		0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1		934 (71,9)		24 (61,5)
	2	1299	213 (16,4)	39	8 (20,5)
	3		12 (0,9)		1 (2,6)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		644 (49,6)		14 (35,9)
	2	1299	484 (37,3)	39	17 (43,6)
	3		31 (2,4)		2 (5,1)
Angst	1		853 (65,7)		19 (48,7)
	2	1299	290 (22,3)	39	14 (35,9)
	3		16 (1,2)		0 (0,0)

Studie	Level	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU	
		N	n (%)	N	n (%)
Behandlungsende					
Mobilität	1		770 (59,3)		22 (56,4)
	2	1299	352 (27,1)	39	10 (25,6)
	3		6 (0,5)		0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		1043 (80,3)		31 (79,5)
	2	1299	75 (5,8)	39	1 (2,6)
	3		10 (0,8)		0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1		882 (67,9)		24 (61,5)
	2	1299	229 (17,6)	39	7 (17,9)
	3		17 (1,3)		1 (2,6)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		626 (48,2)		12 (30,8)
	2	1299	463 (35,6)	39	19 (48,7)
	3		39 (3,0)		1 (2,6)
Angst	1		855 (65,8)		17 (43,6)
	2	1299	255 (19,6)	39	15 (38,5)
	3		17 (1,3)		0 (0,0)
Nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis^a					
Mobilität	1		80 (54,1)		0 (0,0)
	2	148	68 (45,9)	2	2 (100,0)
	3		0 (0,0)		0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		135 (91,2)		1 (50,0)
	2	148	11 (7,4)	2	1 (50,0)
	3		2 (1,4)		0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1		100 (67,6)		0 (0,0)
	2	148	42 (28,4)	2	2 (100,0)
	3		6 (4,1)		0 (0,0)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		68 (45,9)		0 (0,0)
	2	148	68 (45,9)	2	2 (100,0)
	3		12 (8,1)		0 (0,0)
Angst	1		100 (67,6)		0 (0,0)
	2	148	46 (31,1)	2	2 (100,0)
	3		2 (1,4)		0 (0,0)
a: Die Prozente basieren auf der Anzahl an Patienten, die die entsprechende Frage beantwortet haben, da ein Patient pro Frage mehrfach gezählt werden kann. SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Population der Studie D1680C00003: ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der					

Studie	Level	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU	
		N	n (%)	N	n (%)
Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In Tabelle 4-57 sind die Ergebnisse des EQ-5D Fragebogens für die ZP zVT dargestellt. Es ist zu beobachten, dass jeweils zu Baseline, zu 52 Wochen und zum Behandlungsende die Rücklaufquote der Fragebögen pro Behandlungsgruppe ausreichend ist (d. h. >80%). Auf eine Interpretation der Ergebnisse wird verzichtet, da die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt werden und deshalb keine Aussagen über einen möglichen Behandlungsunterschied gemacht werden können.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^b
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	MWD (SE) [95 %-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC				Placebo+SOC				
		N=8201				N=8114			
52 Wochen	7128	70,6 (18,4832)	72,2 (19,3846)	1,60 (0,3072)	7002	70,3 (20,6819)	71,7 (19,2125)	1,40 (0,3247)	0,20 (0,4470) [-0,68;1,08]
104 Wochen	3439	70,6 (18,4832)	73,1 (17,9506)	2,50 (0,3679)	3297	70,3 (20,6819)	72,6 (19,0403)	2,30 (0,4033)	0,20 (0,5459) [-0,87;1,27]
Behandlungsende	6843	70,6 (18,4832)	72,8 (16,8836)	2,20 (0,2886)	6715	70,3 (20,6819)	72,9 (18,8146)	2,60 (0,3247)	-0,40 (0,4344) [-1,25;0,45]
Innerhalb 3 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	283	70,6 (18,4832)	65,0 (21,0283)	-5,60 (1,2665)	271	70,3 (20,6819)	63,1 (18,8985)	-7,20 (1,1707)	1,60 (1,7248) [-1,78;4,98]
Innerhalb 3- 6 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	225	70,6 (18,4832)	66,3 (21,0465)	-4,30 (1,4179)	215	70,3 (20,6819)	65,0 (19,8242)	-5,30 (1,3714)	1,00 (1,9726) [-2,87;4,87]
Innerhalb 6- 12 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	426	70,6 (18,4832)	66,1 (20,5345)	-4,50 (1,0156)	374	70,3 (20,6819)	68,9 (19,7336)	-1,40 (1,0459)	-3,10 (1,4579) [-5,96;-0,24] SMD [95%-KI]: -0,15 [-0,29;-0,01]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^b
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	MWD (SE) [95%-KI]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC				Metformin+Placebo+SOC+SU				
		N=1291				N=39			
52 Wochen	1156	73,2 (19,2480)	76,0 (19,0808)	2,80 (0,776)	33	66,5 (20,7103)	68,3 (19,6372)	1,80 (4,7627)	1,00 (4,8255) [-8,46;10,46]
104 Wochen	605	73,2 (19,2480)	76,7 (18,1967)	3,50 (0,9134)	17	66,5 (20,7103)	71,7 (25,4540)	5,20 (7,0079)	-1,70 (7,0671) [-15,55;12,15]
Behandlungsende	1126	73,2 (19,2480)	75,8 (17,9759)	2,60 (0,7576)	32	66,5 (20,7103)	73,6 (24,0993)	7,10 (5,3988)	-4,50 (5,4517) [-15,19;6,19]
Innerhalb 3 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	32	73,2 (19,2480)	70,1 (19,0483)	-3,10 (3,4096)	0	66,5 (20,7103)	-	-	nicht berechenbar
Innerhalb 3- 6 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	21	73,2 (19,2480)	69,7 (14,0282)	-3,50 (3,1077)	1	66,5 (20,7103)	50,0 (n.b.)	-16,50 (n.b.)	nicht berechenbar
Innerhalb 6- 12 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	47	73,2 (19,2480)	69,0 (16,7895)	-4,20 (2,5069)	0	66,5 (20,7103)	-	-	nicht berechenbar

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^b
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	MWD (SE) [95%-KI]
a: lokal Berechnung b: lokale Berechnung; nicht adjustiert KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.									

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigt sich innerhalb von 6-12 Monaten nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied bezüglich des EQ-5D VAS zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Zu keinem der anderen Beobachtungszeitpunkte ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Für die ZP zVT zeigt sich ebenfalls zu keinem Beobachtungszeitpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Verbesserung der Lebensqualität ist eines der Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2015) (mit Bezug auf die Anforderungen der EMA) ausgeführt, sollen zur Erfassung der Lebensqualität nur Instrumente eingesetzt werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind. Der EQ-5D-Fragebogen ist ein weltweit eingesetztes, standardisiertes, generisches Messinstrument für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EuroQol Group, 1990; Brooks, 1996). Der Fragebogen beinhaltet fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, Alltagsaktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depressionen). Die Validität und Zuverlässigkeit des EQ-5D zur Anwendung in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus wurde von der European Quality of Life Group (EuroQol) anhand eines systematischen Reviews beschrieben (Janssen et al., 2011).

In der Studie D1680C00003 wurde die Lebensqualität anhand des EQ-5D-Fragebogens deskriptiv (5 Dimensionen) sowie vergleichend (EQ-5D-VAS) dargestellt. Letztere Analyse erfasste die Änderung des Gesundheitszustands mittels einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) von Studienbeginn bis Woche 52, Woche 104 und Studienende sowie 3 Monate / 3-6 Monate / 6-12 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis. Der in der Studie D1680C00003 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL sowie die in den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten

Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 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 4-59: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung ^a
D1680C00001 ^b	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse ^c : Lymphopenie, Thrombozytopenie, Hauterkrankungen, lokalisierte Ödeme, infektionsbezogene UE, kardiovaskuläre UE, Überempfindlichkeitsreaktionen, Knochenbrüche, Pankreatitis
D1680L00002 ^d	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse ^e : Lymphopenie, Thrombozytopenie, Hauterkrankungen, lokalisierte Ödeme, Infektionen, kardiovaskuläre UE, Überempfindlichkeitsreaktionen, Knochenbrüche, Pankreatitis
D1680C00003 ^f	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse: Verringerung der Lymphozytenanzahl, Verringerung der Thrombozytenzahl, schwerwiegende Infektionen, opportunistische Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Auffälligkeiten der Leber, Knochenbrüche, Hautreaktionen, Pankreatitis und Auffälligkeiten der Nieren Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class
a: Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in den Studien vorhandenen Definitionen verwendet b: inklusive Hypoglykämien c: Im Studienbericht der Studie D1680C00001 werden die Hypoglykämien im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse betrachtet. In diesem Dossier werden die Hypoglykämien gesondert in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2 betrachtet. d: Gesamtrate UE ohne Hypoglykämien; Gesamtrate SUE inklusive schwerwiegende Hypoglykämien e: Im Studienbericht der Studie D1680L00002 werden die Hypoglykämien im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse betrachtet. In diesem Dossier werden die Hypoglykämien gesondert in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2 betrachtet. f: inklusive Hypoglykämien; ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse. Die in der Studie D1680C00003 im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen untersuchten kardialen Ereignisse (z. B. kombinierter kardio-/zerebrovaskulärer Endpunkt oder Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz) wurden durch den Sponsor nicht als unerwünschte Ereignisse oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Um eine Mehrfachzählung zu vermeiden, beinhalten die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfassten kardialen Ereignisse die übrigen Ereignisse dieser Klasse wie bspw. Herzrhythmusstörungen. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn in beiden Gruppen dieselben Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Safety Analysis Set).

Studie D1680L00002

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß

Good Clinical Practice Standards. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn in beiden Gruppen dieselben Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zur letzten Visite. Ungeklärte unerwünschte Ereignisse wurden solange weiter verfolgt, wie es medizinisch angezeigt war. Ungeklärte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach Studienende gesammelt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ist somit für die Studienpopulation niedrig, aufgrund des Randomisierungsbruchs jedoch für die ZP zVT-Auswertung hoch.

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 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00001^b	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid				
52 Wochen							
Gesamtrate UE	428	263 (61,4)	430	294 (68,4)	0,74 [0,56;0,98]	0,90 [0,81;0,99]	-0,07 [-0,13;-0,01]
Gesamtrate SUE	428	39 (9,1)	430	35 (8,1)	1,13 [0,70;1,82]	1,12 [0,72;1,73]	0,01 [-0,03;0,05]
Studienabbruch aufgrund UE	428	17 (4,0)	430	18 (4,2)	0,95 [0,48;1,86]	0,95 [0,50;1,82]	-0,00 [-0,03;0,02]
104 Wochen							
Gesamtrate UE	428	287 (67,1)	430	312 (72,6)	0,77 [0,57;1,03]	0,92 [0,85;1,01]	-0,06 [-0,12;0,01]
Gesamtrate SUE	428	54 (12,6)	430	55 (12,8)	0,98 [0,66;1,47]	0,99 [0,69;1,40]	-0,00 [-0,05;0,04]
Studienabbruch aufgrund UE	428	21 (4,9)	430	24 (5,6)	0,87 [0,48;1,59]	0,88 [0,50;1,55]	-0,01 [-0,04;0,02]
D1680L00002^c	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid				
52 Wochen							
Gesamtrate UE	359	213 (59,3)	359	213 (59,3)	1,00 [0,74;1,35] ^a	1,00 [0,89;1,13]	0,00 [-0,07;0,07]
Gesamtrate SUE	359	41 (11,4)	359	32 (8,9)	1,32 [0,81;2,15] ^a	1,28 [0,83;1,99]	0,03 [-0,02;0,07]
Studienabbruch aufgrund UE	359	16 (4,5)	359	11 (3,1)	1,48 [0,68;3,23] ^a	1,45 [0,68;3,09]	0,01 [-0,01;0,04]
D1680C00003^d – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
Gesamtrate UE	8280	6100 (73,7)	8212	6046 (73,6)	1,00 [0,94;1,07]	1,00 [0,98;1,02]	0,00 [-0,01;0,01]
Gesamtrate SUE	8280	2148 (25,9)	8212	2095 (25,5)	1,02 [0,95;1,10]	1,02 [0,97;1,07]	0,00 [-0,01;0,02]
Studienabbruch aufgrund UE	8280	406 (4,9)	8212	410 (5,0)	0,98 [0,85;1,13]	0,98 [0,86;1,12]	-0,00 [-0,01;0,01]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00003^d – ZP zVT	Metformin+Saxa- gliptin+SOC		Metformin+ Placebo+SOC+SU				
Gesamtrate UE	1299	890 (68,5)	39	34 (87,2)	0,32 [0,12;0,82]	0,79 [0,69;0,89]	-0,19 [-0,29;-0,08]
Gesamtrate SUE	1299	242 (18,6)	39	13 (33,3)	0,46 [0,23;0,90]	0,56 [0,35;0,88]	-0,15 [-0,30;0,00 ^e]
Studienabbruch aufgrund UE	1299	49 (3,8)	39	1 (2,6)	1,49 [0,20;11,07]	1,47 [0,21;10,38]	0,01 [-0,04;0,06]
a: nicht adjustiert; lokale Berechnung b: Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen c: Gesamtrate UE ohne Hypoglykämien; Gesamtrate SUE inklusive schwerwiegende Hypoglykämien d: inklusive Hypoglykämien; ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse e: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 0,00 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach 52 Wochen. Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen.

Studie D1680L00002

Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war die Anzahl der betroffenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen in etwa gleich. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigen sich für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der ZP zVT ergibt sich hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt ^c		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^{a,b} [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glipizid				
52 Wochen							
Lymphopenie	428	0 (0,0)	430	1 (0,2)	0,33 [0,01;8,22] ^{a,b}	0,33 [0,01;8,20]	-0,00 [-0,01;0,00 ^e]
Thrombo- zytopenie	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	1,00 [0,06;16,11]	1,00 [0,06;16,01]	0,00 [-0,01;0,01]
Haut- erkrankungen	428	0 (0,0)	430	2 (0,5)	0,20 [0,01;4,18] ^{a,b}	0,20 [0,01;4,17]	-0,00 [-0,01;0,00 ^e]
Lokalisierte Ödeme ^j	428	4 (0,9)	430	5 (1,2)	0,80 [0,21;3,01]	0,80 [0,22;2,97]	-0,00 [-0,02;0,01]
Infektions- bezogene UE	428	40 (9,3)	430	37 (8,6)	1,10 [0,69;1,75]	1,09 [0,71;1,66]	0,01 [-0,03;0,05]
Kardiovaskuläre UE	428	8 (1,9)	430	9 (2,1)	0,89 [0,34;2,33]	0,89 [0,35;2,29]	-0,00 [-0,02;0,02]
Überempfindlich- keitsreaktionen	428	1 (0,2)	430	2 (0,5)	0,50 [0,05;5,55]	0,50 [0,05;5,52]	-0,00 [-0,01;0,01]
Knochenbrüche	428	7 (1,6)	430	2 (0,5)	3,56 [0,73;17,21]	3,52 [0,73;16,83]	0,01 [-0,00 ^d ;0,03]
Pankreatitis	428	0 (0,0)	430	1 (0,2)	0,33 [0,01;8,22] ^{a,b}	0,33 [0,01;8,20]	-0,00 [-0,01;0,00 ^e]
104 Wochen							
Lymphopenie	428	0 (0,0)	430	1 (0,2)	0,33 [0,01;8,22] ^{a,b}	0,33 [0,01;8,20]	-0,00 [-0,01;0,00 ^e]
Thrombo- zytopenie	428	1 (0,2)	430	2 (0,5)	0,50 [0,05;5,55]	0,50 [0,05;5,52]	-0,00 [-0,01;0,01]
Haut- erkrankungen	428	1 (0,2)	430	2 (0,5)	0,50 [0,05;5,55]	0,50 [0,05;5,52]	-0,00 [-0,01;0,01]
Lokalisierte Ödeme ^j	428	4 (0,9)	430	8 (1,9)	0,50 [0,15;1,67]	0,50 [0,15;1,66]	-0,01 [-0,02;0,01]
Infektions- bezogene UE	428	53 (12,4)	430	52 (12,1)	1,03 [0,68;1,55]	1,02 [0,72;1,47]	0,00 [-0,04;0,05]
Kardiovaskuläre UE	428	11 (2,6)	430	13 (3,0)	0,85 [0,37;1,91]	0,85 [0,39;1,88]	-0,00 [-0,03;0,02]
Überempfindlich- keitsreaktionen	428	1 (0,2)	430	3 (0,7)	0,33 [0,03;3,22]	0,33 [0,03;3,21]	-0,00 [-0,01;0,00 ^e]
Knochenbrüche	428	11 (2,6)	430	3 (0,7)	3,75 [1,04;13,55]	3,68 [1,03;13,11]	0,02 [0,00^e;0,04]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt ^c		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^{a,b} [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
Pankreatitis	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	1,00 [0,06;16,11]	1,00 [0,06;16,01]	0,00 [-0,01;0,01]
D1680L00002	Metformin+ Saxagliptin		Metformin+ Glimepirid				
52 Wochen							
Lymphopenie	359	0 (0,0)	359	0 (0,0)	nicht berechenbar	nicht berechenbar	0,00 [-0,01;0,01]
Thrombo- zytopenie	359	0 (0,0)	359	0 (0,0)	nicht berechenbar	nicht berechenbar	0,00 [-0,01;0,01]
Haut- erkrankungen	359	1 (0,3)	359	2 (0,6)	0,50 [0,05;5,52]	0,50 [0,05;5,49]	-0,00 [-0,01;0,01]
Lokalisierte Ödeme	359	3 (0,8)	359	7 (1,9)	0,42 [0,11;1,65]	0,43 [0,11;1,64]	-0,01 [-0,03;0,01]
Infektions- bezogene UE	359	93 (25,9)	359	105 (29,2)	0,85 [0,61;1,17]	0,89 [0,70;1,12]	-0,03 [-0,10;0,03]
Kardiovaskuläre UE	359	4 (1,1)	359	8 (2,2)	0,49 [0,15;1,66]	0,50 [0,15;1,65]	-0,01 [-0,03;0,01]
Überempfindlich- keitsreaktionen	359	1 (0,3)	359	0 (0,0)	3,01 [0,12;74,09] ^{a,b}	3,00 [0,12;73,40]	0,00 [-0,00;0,01]
Knochenbrüche	359	9 (2,5)	359	4 (1,1)	2,28 [0,70;7,48]	2,25 [0,70;7,24]	0,01 [-0,01;0,03]
Pankreatitis	359	0 (0,0)	359	0 (0,0)	nicht berechenbar	nicht berechenbar	0,00 [-0,01;0,01]
D1680C00003^c – SP	Saxagliptin+ SOC		Placebo+ SOC				
Verringerte Lymphozyten- anzahl ^g	8280	50 (0,6)	8212	40 (0,5)	1,24 [0,82;1,88]	1,24 [0,82;1,88]	0,00 [-0,00 ^d ;0,00 ^e]
Verringerte Thrombozyten- anzahl ^g	8280	55 (0,7)	8212	65 (0,8)	0,84 [0,58;1,20]	0,84 [0,59;1,20]	-0,00 [-0,00 ^d ;0,00 ^e]
Schwerwiegende Infektion ^h	8280	586 (7,1)	8212	567 (6,9)	1,03 [0,91;1,16]	1,03 [0,92;1,15]	0,00 [-0,01;0,01]
Opportunistische Infektion ^h	8280	22 (0,3)	8212	36 (0,4)	0,61 [0,36;1,03]	0,61 [0,36;1,03]	-0,00 [-0,00 ^d ;0,00 ^e]
Überempfindlich- keitsreaktion ^h	8280	98 (1,2)	8212	99 (1,2)	0,98 [0,74;1,30]	0,98 [0,74;1,30]	-0,00 [-0,00 ^d ;0,00 ^e]
Auffälligkeiten der Leber ^g	8280	55 (0,7)	8212	67 (0,8)	0,81 [0,57;1,16]	0,81 [0,57;1,16]	-0,00 [-0,00 ^d ;0,00 ^e]
Knochenbrüche ^h	8280	241 (2,9)	8212	240 (2,9)	1,00 [0,83;1,19]	1,00 [0,84;1,19]	-0,00 [-0,01;0,01]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt ^c		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^{a,b} [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
Hautreaktionen ^h	8280	236 (2,9)	8212	248 (3,0)	0,94 [0,79;1,13]	0,94 [0,79;1,12]	-0,00 [-0,01;0,00 ^e]
Pankreatitis ^{f,h}	8280	33 (0,4)	8212	30 (0,4)	1,09 [0,66;1,79]	1,09 [0,67;1,79]	0,00 [-0,00 ^d ;0,00 ^e]
Auffälligkeiten der Nieren ^g	8280	483 (5,8)	8212	422 (5,1)	1,14 [1,00 ⁱ ;1,31]	1,14 [1,00 ⁱ ;1,29]	0,01 [-0,00 ^d ;0,01]
D1680C00003^c – ZP zVT	Metformin+ Saxagliptin+ SOC		Metformin+ Placebo +SOC+SU				
Verringerte Lymphozyten-anzahl ^g	1299	7 (0,5)	39	1 (2,6)	0,21 [0,02;1,71]	0,21 [0,03;1,67]	-0,02 [-0,07;0,03]
Verringerte Thrombozyten-anzahl ^g	1299	7 (0,5)	39	0 (0,0)	0,46 [0,03;8,17] ^{a,b}	0,46 [0,03;7,94]	0,01 [-0,03;0,04]
Schwerwiegende Infektion ^h	1299	59 (4,5)	39	1 (2,6)	1,81 [0,24;13,40]	1,77 [0,25;12,46]	0,02 [-0,03;0,07]
Opportunistische Infektion ^h	1299	2 (0,2)	39	0 (0,0)	0,15 [0,01;3,22] ^{a,b}	0,15 [0,01;3,15]	0,00 [-0,03;0,04]
Überempfindlichkeitsreaktion ^h	1299	16 (1,2)	39	1 (2,6)	0,47 [0,06;3,66]	0,48 [0,07;3,53]	-0,01 [-0,06;0,04]
Auffälligkeiten der Leber ^g	1299	12 (0,9)	39	2 (5,1)	0,17 [0,04;0,80]	0,18 [0,04;0,78]	-0,04 [-0,11;0,03]
Knochenbrüche ^h	1299	33 (2,5)	39	0 (0,0)	2,09 [0,13;34,72] ^{a,b}	2,06 [0,13;33,05]	0,03 [-0,01;0,06]
Hautreaktionen ^h	1299	20 (1,5)	39	1 (2,6)	0,59 [0,08;4,54]	0,60 [0,08;4,36]	-0,01 [-0,06;0,04]
Pankreatitis ^h	1299	4 (0,3)	39	0 (0,0)	0,27 [0,01;5,18] ^{a,b}	0,28 [0,02;5,06]	0,00 [-0,03;0,04]
Auffälligkeiten der Nieren ^g	1299	45 (3,5)	39	0 (0,0)	2,87 [0,17;47,35] ^{a,b}	2,80 [0,18;44,65]	0,03 [0,00 ^d ;0,07]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt ^c		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR ^{a,b} [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
a: lokale Berechnung; nicht adjustiert b: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die lokale Berechnung des OR und RR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur). c: Darstellung ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse d: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 0,00 aufgerundet e: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 0,00 abgerundet f: Adjudizierte definitive akute Pankreatitis trat bei 17 (0,2%) der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 9 (0,1%) der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,88 [0,84;4,21]), adjudizierte wahrscheinlich akute Pankreatitis trat bei 6 (<0,1%) der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 7 (<0,1%) der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,85 [0,29;2,53]), adjudizierte chronische Pankreatitis trat bei 2 (<0,1%) der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 6 (<0,1%) der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,33 [0,07;1,64]) und als unwahrscheinlich eingestufte Pankreatitis trat bei 9 (0,1%) der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 9 (0,1%) der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,99 [0,39;2,50]). g: Ereignis aus Case report form, Preferred Terms oder Labordaten h: Ereignis aus Case report form oder Preferred Terms i: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 1,00 aufgerundet j: Unter der Kategorie lokalisierte Ödeme wurden periphere Ödeme erfasst. ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00001

Hinsichtlich der Knochenbrüche zeigt sich zu Woche 104 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich zu keinem der Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede.

Studie D1680L00002

Bezüglich der Lymphopenie, Thrombopenie, Hauterkrankungen, lokalisierte Ödeme, Infektionsbezogenen UE, kardiovaskulären UE, Überempfindlichkeitsreaktionen, Knochenbrüche und Pankreatitis zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigen sich für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der ZP zVT ergibt sich für die Auffälligkeiten der Leber ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^{a,b} [95%-KI]	RR ^{a,b} [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
D1680C00003^c – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8280	391 (4,7)	8212	408 (5,0)	0,95 [0,82;1,09]	0,95 [0,83;1,09]	0,00 [-0,01;0,00 ^d]
Kardiale Erkrankungen	8280	868 (10,5)	8212	946 (11,5)	0,90 [0,82;0,99]	0,91 [0,83;0,99]	-0,01 [-0,02;-0,00^e]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8280	1510 (18,2)	8212	1464 (17,8)	1,03 [0,95;1,11]	1,02 [0,96;1,09]	0,00 [-0,01;0,02]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	8280	1083 (13,1)	8212	1114 (13,6)	0,96 [0,88;1,05]	0,96 [0,89;1,04]	0,00 [-0,02;0,01]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8280	2486 (30,0)	8212	2453 (29,9)	1,01 [0,94;1,08]	1,01 [0,96;1,05]	0,00 [-0,01;0,02]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8280	870 (10,5)	8212	867 (10,6)	0,99 [0,90;1,10]	1,00 [0,91;1,09]	0,00 [-0,01;0,01]
Untersuchungen	8280	694 (8,4)	8212	735 (9,0)	0,93 [0,83;1,04]	0,94 [0,85;1,03]	-0,01 [-0,01;0,00 ^d]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8280	2470 (29,8)	8212	2484 (30,2)	0,98 [0,92;1,05]	0,99 [0,94;1,03]	0,00 [-0,02;0,01]
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	8280	1696 (20,5)	8212	1653 (20,1)	1,02 [0,95;1,10]	1,02 [0,96;1,08]	0,00 [-0,01;0,02]
Erkrankungen des Nervensystems	8280	1373 (16,6)	8212	1340 (16,3)	1,02 [0,94;1,11]	1,02 [0,95;1,09]	0,00 [-0,01;0,01]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^{a,b} [95%-KI]	RR ^{a,b} [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
Nieren- und Harnwegserkrankungen	8280	772 (9,3)	8212	742 (9,0)	1,04 [0,93;1,15]	1,03 [0,94;1,14]	0,00 [-0,01;0,01]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8280	1023 (12,4)	8212	983 (12,0)	1,04 [0,94;1,14]	1,03 [0,95;1,12]	0,00 [-0,01;0,01]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8280	870 (10,5)	8212	775 (9,4)	1,13 [1,02;1,25]	1,11 [1,02;1,22]	0,01 [0,00^d;0,02]
Gefäß-erkrankungen	8280	885 (10,7)	8212	825 (10,0)	1,07 [0,97;1,18]	1,06 [0,97;1,16]	0,01 [0,00 ^e ;0,02]
D1680C00003^c – ZP zVT	Metformin+ Saxagliptin+ SOC		Metformin+ Placebo+ SOC+SU				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1299	48 (3,7)	39	2 (5,1)	0,71 [0,17;3,03]	0,72 [0,18;2,86]	-0,01 [-0,08;0,06]
Kardiale Erkrankungen	1299	108 (8,3)	39	6 (15,4)	0,50 [0,20;1,22]	0,54 [0,25;1,15]	-0,07 [-0,18;0,04]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1299	44 (3,4)	39	2 (5,1)	0,65 [0,15;2,78]	0,66 [0,17;2,63]	-0,02 [-0,09;0,05]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1299	226 (17,4)	39	14 (35,9)	0,38 [0,19;0,73]	0,48 [0,31;0,75]	-0,18 [-0,34;-0,03]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	1299	134 (10,3)	39	10 (25,6)	0,33 [0,16;0,70]	0,40 [0,23;0,70]	-0,15 [-0,29;-0,02]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1299	378 (29,1)	39	16 (41,0)	0,59 [0,31;1,13]	0,71 [0,48;1,04]	-0,12 [-0,28;0,04]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1299	131 (10,1)	39	4 (10,3)	0,98 [0,34;2,80]	0,98 [0,38;2,52]	0,00 [-0,10;0,09]
Untersuchungen	1299	93 (7,2)	39	1 (2,6)	2,93 [0,40;21,58]	2,79 [0,40;19,52]	0,05 [-0,01;0,10]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^{a,b} [95%-KI]	RR ^{a,b} [95%-KI]	ARR ^a [95%-KI]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1299	214 (16,5)	39	22 (56,4)	0,15 [0,08;0,29]	0,29 [0,22;0,39]	-0,40 [-0,56;-0,24]
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	1299	264 (20,3)	39	7 (17,9)	1,17 [0,51;2,67]	1,13 [0,57;2,23]	0,02 [-0,10;0,15]
Erkrankungen des Nervensystems	1299	190 (14,6)	39	9 (23,1)	0,57 [0,27;1,22]	0,63 [0,35;1,14]	-0,08 [-0,22;0,05]
Psychiatrische Erkrankungen	1299	57 (4,4)	39	3 (7,7)	0,55 [0,16;1,84]	0,57 [0,19;1,74]	-0,03 [-0,12;0,05]
Nieren- und Harnwegserkrankungen	1299	87 (6,7)	39	0 (0,0)	5,70 [0,35;93,54] a,b	5,38 [0,34;85,23]	0,07 [0,03;0,10]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1299	132 (10,2)	39	5 (12,8)	0,77 [0,30;2,00]	0,79 [0,34;1,83]	-0,03 [-0,13;0,08]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1299	117 (9,0)	39	6 (15,4)	0,54 [0,22;1,33]	0,59 [0,27;1,25]	-0,06 [-0,18;0,05]
Gefäß-erkrankungen	1299	139 (10,7)	39	5 (12,8)	0,81 [0,31;2,12]	0,83 [0,36;1,92]	-0,02 [-0,13;0,09]
Augen-erkrankungen	1299	56 (4,3)	39	1 (2,6)	1,71 [0,23;12,70]	1,68 [0,24;11,84]	0,02 [-0,03;0,07]
Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)	1299	55 (4,2)	39	6 (15,4)	0,24 [0,10;0,60]	0,28 [0,13;0,60]	-0,11 [-0,23;0,00 ^d]
Erkrankungen des Fortpflanzungssystems und der Brust	1299	44 (3,4)	39	1 (2,6)	1,33 [0,18;9,93]	1,32 [0,19;9,34]	0,01 [-0,04;0,06]
Endokrine Erkrankungen	1299	7 (0,5)	39	2 (5,1)	0,10 [0,02;0,50]	0,11 [0,02;0,49]	-0,05 [-0,12;0,02]
Erkrankungen des Immunsystems	1299	6 (0,5)	39	1 (2,6)	0,18 [0,02;1,50]	0,18 [0,02;1,46]	-0,02 [-0,07;0,03]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^{a,b} [95 %-KI]	RR ^{a,b} [95 %-KI]	ARR ^a [95 %-KI]
a: nicht adjustiert; lokale Berechnung b: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die lokale Berechnung des OR und RR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur). c: Darstellung ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse und inklusive Hypoglykämien. Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class, die eine Häufigkeit >2% aufweisen. d: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 0,00 abgerundet e: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 0,00 aufgerundet ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation zeigt sich für die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der kardialen Erkrankungen zugunsten von Saxagliptin+SOC. Darüber hinaus zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zuungunsten von Saxagliptin+SOC.

In der ZP zVT treten jeweils statistisch signifikant weniger Ereignisse bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, gutartige, bösartige und unspezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen) und endokrine Erkrankungen in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe auf. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da dieses Vorgehen in der Erstbewertung von Onglyza[®] vom G-BA bereits

als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013d). Die Studie D1680C00003 wird ebenfalls nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie wird in der NVL unter den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen genannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Verringerung von Nebenwirkungen als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität wird zudem vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2015).

Der in den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 erfassten Endpunkte spiegeln somit die in der aktuellen NVL wie den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung der Endpunkte entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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. 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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden für die eingeschlossenen Studien die prädefinierten Subgruppen, sowie die in Abschnitt 4.2.5.5 der Dossievorlage geforderten Subgruppen dargestellt.

Für die Studie D1680C00001 werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre)
- Alter (<75 Jahre / ≥75 Jahre)
- Länder (Finnland / Deutschland / Ungarn / Indien / Südkorea / Niederlande / Norwegen / Russland / Slowakei / United Kingdom (Vereinigtes Königreich, UK) / Vietnam)
- HbA1c-Ausgangswert (≤7% / >7%)
- Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre)
- Ethnische Herkunft (weiß / asiatisch / andere)

Für die Studie D1680L00002 werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (<75 Jahre / ≥75 Jahre)
- Länder (Griechenland / Frankreich / Spanien / Finnland / Ungarn / Italien / Österreich/ UK / Dänemark / Schweden / Norwegen / Deutschland / Mexiko)
- HbA1c-Ausgangswert (≤8% / >8%)
- BMI (<25 kg/m² / 25 - <30 kg/m² / ≥30 kg/m²)
- Dauer der Diabeteserkrankung (≤1,5 Jahre / >1,5 - ≤3 Jahre / >3 - <5 Jahre / ≥5 - <10 Jahre / ≥10 Jahre)
- Homeostatic model assessment (HOMA)-Ausgangswert (≤Median / >Median)

Für die Studie D1680C00003 werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre)
- Alter (<75 Jahre / ≥75 Jahre)

- Regionen¹⁶ (Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa)
- HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$)
- kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung (kardiovaskuläres Risiko / multiple Risikofaktoren)
- Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung (1 / 2 / 3)
- Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung (< 5 / $5 - < 10$ / $10 - < 15$ / $15 - < 20$ / ≥ 20 Jahre)
- Vorhergehende Herzinsuffizienz (ja / nein)
- Medikamente gegen Herzinsuffizienz (ja / nein)
- Ethnische Herkunft (weiß / schwarz oder afro-amerikanisch / asiatisch / amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas / multiethnisch / Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln)

Die Wahl der einen Altersgrenze ($< / \geq 65$ Jahre) entspricht den oben dargestellten in der Studie D1680C00001 a priori definierten Altersgrenzen. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene und ältere Patienten dargestellt werden. Der zweite Cut-off der Altersgrenze ($< / \geq 75$ Jahre) wurde aufgrund der a priori definierten Subgruppen der Studie D1680L00002 gewählt.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Diabeteserkrankung war nicht erforderlich. Die Einteilung der Schweregradstufen richtet sich beim Diabetes bei den intensiver zu behandelnden Stufen in erster Linie nach der Notwendigkeit der Insulingabe in unterschiedlichen Stufen. Diabetes mellitus kann gemäß der DDG in die folgenden Typen eingeteilt werden (Kerner und Brückel, 2012):

- Typ-1-Diabetes: absoluter Insulinmangel; Insulinzufuhr lebensnotwendig
- Typ-2-Diabetes: kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz
- Andere Diabetestypen
- Gestationsdiabetes

¹⁶ Die Auswertung nach Regionen war im Studienprotokoll präspezifiziert und wird daher anstatt einer Subgruppenanalyse nach Ländern herangezogen

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

Des Weiteren wurden in der Studie D1680C00003 Subgruppenanalysen für Patienten mit/ohne Niereninsuffizienz sowie für Patienten mit/ohne Gebrauch von ausgewählten Medikamenten gegen Herzinsuffizienz (Statine, ACE-Inhibitoren/Angiotensin-Rezeptorblocker und Aspirin) präspezifiziert. Subgruppenanalysen für Patienten mit/ohne Niereninsuffizienz sind im Rahmen dieses Anwendungsgebietes nicht sinnvoll, da Onglyza® in Add-on Kombination mit Metformin bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist und diese Patienten deshalb nicht in der Zielpopulation enthalten sind. Subgruppenanalysen getrennt nach Gebrauch von ausgewählten Medikamenten werden nicht dargestellt, da diese durch die Subgruppe Medikamente gegen Herzinsuffizienz (ja/ nein) abgedeckt sind.

Da die UE nach System Organ Class in diesem Dossier ergänzend aufgeführt werden und daraus kein Zusatznutzen abgeleitet wird, werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Der Patientenfragebogen EQ-5D wurde vom G-BA in der Vergangenheit nicht als valides Messinstrument zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie dem Typ-2-Diabetes hält AstraZeneca diesen Endpunkt jedoch für bedeutsam für die Patienten. Die Hauptergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden daher im Dossier dargestellt. Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird unter den gegebenen Rahmenbedingungen jedoch verzichtet.

Bei der Subgruppenanalyse zur Studienpopulation der Studie D1680C00003 wurden für die in diesem Anwendungsgebiet präsentierten Daten teilweise andere statistische Modelle verwendet als im Studienbericht. Dadurch kann es zu Diskrepanzen bei den Interaktions-p-Werten zwischen dem Studienbericht und den hier präsentierten Daten kommen. Für die Subgruppenanalyse nach der Dauer der Diabeteserkrankung wurden für die hier präsentierten Daten fehlende Werte aus der Analyse ausgeschlossen und nicht imputiert. Für die Subgruppenanalyse nach der Anzahl an Risikofaktoren wurden in dem hier verwendeten Modell Patienten ohne Risikofaktoren ausgeschlossen. Außerdem wurde für die Subgruppenanalyse nach der Region die Region als kategoriale Variable in das Modell aufgenommen.

Im Folgenden werden die entsprechenden p-Werte für die Interaktionstests aller Endpunkte mit den oben genannten Subgruppen aufgeführt. Falls sich daraus ein Hinweis ($p < 0,2$) oder Beleg ($p < 0,05$) auf eine Effektmodifikation ergibt, werden die entsprechenden Subgruppenergebnisse getrennt für Subgruppenkategorien dargestellt.

Es werden keine Meta-Analysen dargestellt, da die meta-analytische Zusammenfassung der Studien D1680C00001 und D1680L00002 bereits in der Erstbewertung von Onglyza® vom G-BA als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013d). Die Studie D1680C00003 wird

ebenfalls nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden unterscheiden.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für Gesamtmortalität (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Gesamtmortalität											
D1680C00003 – SP	0,848	0,057*	0,563	0,254	0,573	0,400	0,814	0,531	0,642	0,680	0,470
D1680C00003 – ZP zVT	0,929	0,669	0,455	0,182*	0,091*	0,975	0,589	0,863	- ^b	- ^b	0,487
a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Model (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.											

Gesamtmortalität

Für die Studienpopulation ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre).

Die ZP zVT zeigt Hinweise auf Effektmodifikation durch die Region und den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Gesamtmortalität							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	152 (3,8)	1,88	3941	110 (2,8)	1,37	1,36 [1,06;1,74]
≥65 Jahre	4290	268 (6,2)	3,08	4271	268 (6,3)	3,08	1,01 [0,86;1,20]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC			Metformin+Placebo+SOC+SU			
Region							
Nordamerika	388	7 (1,8)	0,91	14	3 (21,4)	12,12	0,06 [0,01;0,30]
Lateinamerika	269	9 (3,3)	1,60	11	1 (9,1)	4,45	0,37 [0,07;6,76]
Asien / Pazifik	54	2 (3,7)	1,96	3	1 (33,3)	19,64	0,10 [0,01;2,15]
Europa	588	13 (2,2)	1,03	11	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
HbA1c-Ausgangswert							
≤7,5%	897	17 (1,9)	0,91	14	3 (21,4)	10,72	0,08 [0,03;0,34]
>7,5%	377	14 (3,7)	1,84	24	2 (8,3)	4,28	0,44 [0,12;2,78]

a: Es wurden auch Patienten gezählt, die ihre Einwilligung zurückgezogen hatten und dann starben. Patienten, die die Studie regulär beendeten und dann starben, werden hier nicht gezählt.

b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen

c: basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood.

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.

Gesamtmortalität

Die Studienpopulation zeigt für Patienten <65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥65 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die ZP zVT zeigt für Patienten aus Nordamerika einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, sofern diese berechenbar sind. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation wird damit als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT

Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7% / >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Kardiale Ereignisse^b							
D1680C00001							
52 Wochen	0,282	0,505	0,974	0,814	0,793	– ^c	0,973
104 Wochen	0,027**	0,365	0,969	0,941	0,213	0,978	0,968
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet. c: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in einer der Subgruppen auftreten * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin							

Kardiale Ereignisse

Für die Studie D1680C00001 zeigt sich bezüglich der kardialen Ereignisse zu Woche 104 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Geschlecht.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]
Kardiale Ereignisse					
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
104 Wochen					
Geschlecht					
männlich	212	22 (10,4)	232	16 (6,9)	1,56 [0,80;3,06]
weiblich	216	6 (2,8)	198	13 (6,6)	0,41 [0,15;1,09]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Kardiale Ereignisse

Weder für Männer noch für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der kardialen Ereignisse. Daher wird die Effektmodifikation durch das Geschlecht als nicht fazitrelevant angesehen.

Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (D1680L00002)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c-Ausgangswert (≤8% / >8%)	BMI (<25 kg/m ² / 25 - <30 kg/m ² / ≥30 kg/m ²)	Dauer der Diabetes-erkrankung	Ausgangswert HOMA
Kardiale Ereignisse							
D1680L00002^b							
52 Wochen	0,62 ^c	0,27 ^c	0,995	0,457	0,730	0,205	0,500
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet. c: lokale Berechnung, nicht adjustiert * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) BMI: Body mass index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment							

Kardiale Ereignisse

Für die Studie D1680L00002 zeigen sich bezüglich der kardialen Ereignisse keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikation.

Tabelle 4-69: p-Werte der Interaktionstests für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Kombinierter Endpunkt^b											
D1680C00003 – SP	0,734	0,058*	0,673	0,581	0,862	0,072*	0,421	0,871	0,281	0,346	0,520
D1680C00003 – ZP zVT	0,674	0,087*	0,040**	0,454	0,196*	0,318	0,472	0,885	- ^c	- ^c	0,387
Kardiovaskulärer Tod											
D1680C00003 – SP	0,961	0,047**	0,247	0,302	0,992	0,132*	0,766	0,715	0,936	0,271	0,346
D1680C00003 – ZP zVT	0,323	0,182*	0,252	0,643	0,161*	0,409	0,734	0,825	- ^c	- ^c	0,494
Nicht tödlicher Myokardinfarkt											
D1680C00003 – SP	0,826	0,158*	0,437	0,910	0,640	0,586	0,751	0,289	0,177*	- ^c	0,200
D1680C00003 – ZP zVT	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c
Nicht tödlicher Schlaganfall											
D1680C00003 – SP	0,402	0,904	0,528	0,183*	0,348	0,500	0,012**	0,390	0,100*	0,930	0,088*
D1680C00003 – ZP zVT	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c
Alle Myokardinfarkte											

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
D1680C00003 – SP	0,766	0,179*	0,244	0,701	0,956	0,295	0,830	0,247	0,114*	- ^c	0,158*
D1680C00003 – ZP zVT	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c
Alle Schlaganfälle											
D1680C00003 – SP	0,353	0,904	0,558	0,342	0,449	0,335	0,006**	0,310	0,157*	0,600	0,107*
D1680C00003 – ZP zVT	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c
a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Model (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm b: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall c: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.											

Kombinierter Endpunkt

Die Studienpopulation zeigt Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Die ZP zVT zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) sowie Hinweise auf Effektmodifikation durch Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Kardiovaskulärer Tod

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) sowie einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Die ZP zVT zeigt Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Die Studienpopulation zeigt Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und vorhergehende Herzinsuffizienz.

Für die ZP zVT werden keine Interaktions-p-Werte dargestellt, aufgrund von fehlenden Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen.

Nicht tödlicher Schlaganfall

In der Studienpopulation ergibt sich ein Beleg für Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung und es zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikation durch die Region, vorhergehende Herzinsuffizienz und durch die ethnische Herkunft.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, aufgrund von fehlenden Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen.

Alle Myokardinfarkte

Die Studienpopulation zeigt Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre), die vorhergehende Herzinsuffizienz und die ethnische Herkunft.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, aufgrund von fehlenden Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen.

Alle Schlaganfälle

In der Studienpopulation liegt ein Beleg für Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung vor. Des Weiteren ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch die vorhergehende Herzinsuffizienz und die ethnische Herkunft.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, aufgrund von fehlenden Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Event-rate ^b /100 PJ	N	n ^a (%)	Event-rate ^b /100 PJ	HR [95%-KI]
Kombinierter Endpunkt^d							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	264 (6,6)	3,36	3941	226 (5,7)	2,90	1,15 [0,96;1,37]
≥65 Jahre	4290	349 (8,1)	4,13	4271	383 (9,0)	4,58	0,92 [0,79;1,06]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung							
Kardiovaskuläre Erkrankung	6494	536 (8,3)	4,38	6465	553 (8,6)	4,56	0,96 [0,86;1,09]
Multiple Risikofaktoren	1786	77 (4,3)	1,89	1747	56 (3,2)	1,39	1,34 [0,95;1,90]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC			Metformin+Placebo+SOC+SU			
Alter							
<65 Jahre	696	42 (6,0)	2,99	25	1 (4,0)	2,20	1,38 [0,30;24,52]
≥65 Jahre	603	15 (2,5)	1,22	14	2 (14,3)	6,73	0,16 [0,04;1,02]
Alter							
<75 Jahre	1167	50 (4,3)	2,11	34	1 (2,9)	1,53	1,42 [0,31;25,13]
≥75 Jahre	132	7 (5,3)	2,64	5	2 (40,0)	20,19	0,12 [0,03;0,84]
HbA1c-Ausgangswert							
≤7,5%	897	35 (3,9)	1,90	14	2 (14,3)	7,18	0,26 [0,08;1,60]
>7,5%	377	21 (5,6)	2,84	24	1 (4,2)	2,19	1,27 [0,27;22,75]
Kardiovaskulärer Tod							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	104 (2,6)	1,28	3941	77 (2,0)	0,96	1,33 [0,99;1,79]
≥65 Jahre	4290	165 (3,8)	1,90	4271	183 (4,3)	2,11	0,92 [0,74;1,13]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Event-rate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Event-rate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung							
Kardiovaskuläre Erkrankung	6494	232 (3,6)	1,84	6465	236 (3,7)	1,87	0,98 [0,82;1,18]
Multiple Risikofaktoren	1786	37 (2,1)	0,89	1747	24 (1,4)	0,58	1,49 [0,90;2,52]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC			Metformin+Placebo+SOC+SU			
Alter							
<65 Jahre	696	11 (1,6)	0,76	25	1 (4,0)	2,14	0,36 [0,07;6,57]
≥65 Jahre	603	6 (1,0)	0,48	14	2 (14,3)	6,70	0,06 [0,01;0,42]
HbA1c-Ausgangswert							
≤7,5%	897	10 (1,1)	0,53	14	2 (14,3)	7,14	0,07 [0,02;0,44]
>7,5%	377	7 (1,9)	0,92	24	1 (4,2)	2,14	0,44 [0,08;8,20]
Nicht tödlicher Myokardinfarkt							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	111 (2,8)	1,40	3941	102 (2,6)	1,30	1,07 [0,82;1,40]
≥65 Jahre	4290	129 (3,0)	1,52	4271	158 (3,7)	1,87	0,83 [0,65;1,04]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	1056	51 (4,8)	2,56	1049	43 (4,1)	2,17	1,19 [0,79;1,79]
Nein	7223	189 (2,6)	1,31	7162	217 (3,0)	1,52	0,87 [0,71;1,05]
Nicht tödlicher Schlaganfall							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Region							
Nordamerika	2635	41 (1,6)	0,80	2631	32 (1,2)	0,62	1,28 [0,81;2,05]
Lateinamerika	1348	25 (1,9)	0,93	1363	13 (1,0)	0,47	1,96 [1,02;3,94]
Asien / Pazifik	785	11 (1,4)	0,79	768	16 (2,1)	1,16	0,67 [0,30;1,43]
Europa	3512	66 (1,9)	0,90	3450	62 (1,8)	0,87	1,04 [0,74;1,48]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Event-rate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Event-rate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	2437	43 (1,8)	0,87	2358	17 (0,7)	0,35	2,45 [1,43;4,42]
2 zusätzliche Risikofaktoren	4699	74 (1,6)	0,80	4641	75 (1,6)	0,82	0,97 [0,70;1,34]
3 zusätzliche Risikofaktoren	619	17 (2,7)	1,40	706	20 (2,8)	1,43	0,93 [0,48;1,78]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	1056	28 (2,7)	1,39	1049	15 (1,4)	0,74	1,86 [1,01;3,58]
Nein	7223	115 (1,6)	0,79	7162	108 (1,5)	0,75	1,06 [0,81;1,38]
Ethnische Herkunft							
weiß	6241	104 (1,7)	0,83	6166	98 (1,6)	0,79	1,05 [0,80;1,38]
schwarz oder afro-amerikanisch	278	7 (2,5)	1,31	290	3 (1,0)	0,53	2,53 [0,70;11,86]
asiatisch	896	13 (1,5)	0,81	884	17 (1,9)	1,07	0,74 [0,35;1,52]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	11	0 (0,0)	0,00	11	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	18	0 (0,0)	0,00	33	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
multiethnisch	768	17 (2,2)	1,08	758	5 (0,7)	0,32	3,41 [1,35;10,36]
andere	68	2 (2,9)	1,43	70	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
Alle Myokardinfarkte							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	121 (3,0)	1,53	3941	109 (2,8)	1,39	1,09 [0,84;1,41]
≥65 Jahre	4290	144 (3,4)	1,69	4271	169 (4,0)	2,00	0,86 [0,69;1,08]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Event-rate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Event-rate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	1056	59 (5,6)	2,96	1049	47 (4,5)	2,37	1,26 [0,86;1,86]
Nein	7223	206 (2,9)	1,43	7162	231 (3,2)	1,62	0,89 [0,73;1,07]
Ethnische Herkunft							
weiß	6241	228 (3,7)	1,82	6166	219 (3,6)	1,77	1,04 [0,86;1,25]
schwarz oder afro-amerikanisch	278	6 (2,2)	1,12	290	15 (5,2)	2,71	0,41 [0,14;1,00 ^e]
asiatisch	896	20 (2,2)	1,24	884	26 (2,9)	1,65	0,77 [0,43;1,38]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	11	2 (18,2)	11,94	11	1 (9,1)	5,21	2,81 [0,27;61,04]
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	18	0 (0,0)	0,00	33	1 (3,0)	1,53	Nicht berechenbar
multiethnisch	768	9 (1,2)	0,57	758	15 (2,0)	0,96	0,59 [0,25;1,32]
andere	68	0 (0,0)	0,00	70	1 (1,4)	0,67	Nicht berechenbar
Alle Schlaganfälle							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	2437	48 (2,0)	0,97	2358	20 (0,8)	0,41	2,34 [1,41;4,03]
2 zusätzliche Risikofaktoren	4699	79 (1,7)	0,85	4641	86 (1,9)	0,94	0,91 [0,67;1,23]
3 zusätzliche Risikofaktoren	619	19 (3,1)	1,56	706	21 (3,0)	1,50	0,99 [0,53;1,86]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	1056	32 (3,0)	1,59	1049	20 (1,9)	0,99	1,60 [0,92;2,85]
Nein	7223	125 (1,7)	0,86	7162	121 (1,7)	0,84	1,03 [0,80;1,32]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Event-rate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Event-rate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Ethnische Herkunft							
weiß	6241	115 (1,8)	0,91	6166	114 (1,8)	0,92	1,00 [0,77;1,30]
schwarz oder afro-amerikanisch	278	7 (2,5)	1,31	290	4 (1,4)	0,70	1,86 [0,56;7,18]
asiatisch	896	14 (1,6)	0,87	884	17 (1,9)	1,07	0,80 [0,39;1,62]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	11	0 (0,0)	0,00	11	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	18	0 (0,0)	0,00	33	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
multiethnisch	768	19 (2,5)	1,21	758	6 (0,8)	0,38	3,15 [1,33;8,64]
andere	68	2 (2,9)	1,43	70	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen c: Basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood. d: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. e: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 1,00 HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Kombinierter Endpunkt

Bezüglich des Alters (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und der kardiovaskulären Risikogruppe bei Randomisierung ergeben sich für die Studienpopulation in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die ZP zVT zeigt für Patienten ≥ 75 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten < 75 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich des Alters (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und des HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) ergeben sich für die ZP zVT in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (sofern das HR berechenbar ist). Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Kardiovaskulärer Tod

Die Studienpopulation zeigt für das Alter (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die ZP zVT zeigt für Patienten ≥ 65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten < 65 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der ZP zVT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Der Effekt ist jedoch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Bezüglich der Variablen Alter (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und vorhergehende Herzinsuffizienz ergeben sich für die Studienpopulation in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Nicht tödlicher Schlaganfall

Die Studienpopulation zeigt für Patienten aus Lateinamerika einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Der Effekt ist jedoch für Patienten aus den anderen Regionen nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor bei Randomisierung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Der Effekt ist jedoch für Patienten mit zwei oder drei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer vorhergehenden Herzinsuffizienz ergibt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Der Effekt ist jedoch für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Patienten mit einer multiethnischen Herkunft zeigen in der Studienpopulation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Der Effekt ist jedoch für die Patienten der anderen Subgruppen nicht statistisch signifikant (sofern das HR berechenbar ist). Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Alle Myokardinfarkte

Bezüglich der Variablen Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre), vorhergehende Herzinsuffizienz und ethnische Herkunft ergeben sich für die Studienpopulation in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (sofern das HR berechenbar ist). Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Alle Schlaganfälle

In der Studienpopulation zeigt sich für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor bei Randomisierung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Der Effekt ist jedoch für Patienten mit zwei oder drei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Patienten mit einer multiethnischen Herkunft zeigen in der Studienpopulation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Der Effekt ist jedoch für die Patienten der anderen Subgruppen nicht statistisch signifikant sofern das HR berechenbar ist. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der vorhergehenden Herzinsuffizienz zeigen sich in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)– RCT

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und...						
	Ge- schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7% / >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, LOCF^a							
D1680C00001							
52 Wochen	0,0022**	0,3402	0,1339*	0,4924	0,5163	0,1560*	0,0099**
104 Wochen	0,0322**	0,1306*	0,2688	0,7268	0,2987	0,6235	0,0412**
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle^b							
D1680C00001							
52 Wochen	0,153*	0,051*	0,975	0,903	0,894	0,546	0,397
104 Wochen	0,728	0,379	0,904	0,166*	0,441	0,827	0,409
a: Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit jeweiligem Interaktionsterm, LOCF b: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) ANCOVA: Analysis of covariance; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin, LOCF: Last observation carried forward							

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle zeigen sich zu Woche 52 und zu Woche 104 Belege für Effektmodifikation durch das Geschlecht und die ethnische Herkunft.

Außerdem ergeben sich zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre) und die Variable Frauen nach Alter. Des Weiteren liegt zu Woche 104 ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) vor.

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle ergeben sich zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikation durch Geschlecht und Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und zu Woche 104 zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Land.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungsunterschied
	N	MW ^a	SE	N	MW ^a	SE	MWD (SE) [95%-KI]
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), LOCF							
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Glipizid			
52 Wochen							
Geschlecht							
männlich	210	-0,48	0,056	228	-0,74	0,054	0,25 (0,077) [0,10;0,41]
weiblich	213	-0,65	0,056	195	-0,56	0,058	-0,09 (0,080) [-0,25;0,07]
Alter							
<75 Jahre	402	-0,56	0,040	402	-0,63	0,040	0,07 (0,057) [-0,04;0,18]
≥75 Jahre	21	-0,65	0,177	21	-1,10	0,177	0,45 (0,250) [-0,04;0,95]
Frauen nach Alter							
≤50 Jahre	48	-0,41	0,111	41	-0,52	0,119	0,11 (0,163) [-0,21;0,43]
>50 Jahre	165	-0,73	0,060	154	-0,58	0,062	-0,15 (0,086) [-0,32;0,02]
Ethnische Herkunft							
weiß	348	-0,55	0,043	356	-0,68	0,043	0,13 (0,061) [0,01;0,25]
asiatisch	72	-0,69	0,097	64	-0,50	0,103	-0,19 (0,139) [-0,46;0,09]
andere	3	0,72	0,467	3	-0,83	0,467	1,55 (0,661) [0,25;2,85]
104 Wochen							
Geschlecht							
männlich	210	-0,29	0,057	228	-0,41	0,055	0,12 (0,079) [-0,04;0,27]
weiblich	213	-0,47	0,057	195	-0,34	0,059	-0,13 (0,082) [-0,29;0,03]
Alter							
<65 Jahre	318	-0,35	0,046	311	-0,30	0,047	-0,06 (0,066) [-0,19;0,07]
≥65 Jahre	105	-0,46	0,080	112	-0,60	0,078	0,14 (0,112) [-0,08;0,36]
Ethnische Herkunft							
weiß	348	-0,36	0,044	356	-0,40	0,044	0,04 (0,062) [-0,09;0,16]
asiatisch	72	-0,50	0,099	64	-0,24	0,105	-0,26 (0,142) [-0,54;0,02]
andere	3	0,53	0,478	3	-0,58	0,478	1,11 (0,675) [-0,22;2,43]
a: adjustiert; Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler							

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Für männliche Patienten zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin. Für weibliche Patienten ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für weiße Patienten und Patienten anderer Herkunft ergibt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin. Da die statistisch signifikanten Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen und sich für Patienten mit asiatischer Herkunft keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Variablen Alter (<75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) und Frauen nach Alter ergibt sich zu Woche 52 in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hinsichtlich der Variablen Geschlecht, Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und ethnische Herkunft zeigen sich zu Woche 104 in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle					
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
Geschlecht					
männlich	212	37 (17,5)	231	25 (10,8)	1,74 [1,01;3,01]
weiblich	214	28 (13,1)	195	26 (13,3)	0,98 [0,55;1,74]
Alter					
<65 Jahre	320	49 (15,3)	314	45 (14,3)	1,08 [0,70;1,68]
≥65 Jahre	106	16 (15,1)	112	6 (5,4)	3,14 [1,18;8,36]
104 Wochen					
Länder					
Finnland	20	8 (40,0)	16	6 (37,5)	1,11 [0,29;4,29]
Deutschland	52	19 (36,5)	48	22 (45,8)	0,68 [0,31;1,52]
Ungarn	53	14 (26,4)	54	14 (25,9)	1,03 [0,43;2,43]
Indien	39	23 (59,0)	39	27 (69,2)	0,64 [0,25;1,62]
Südkorea	21	9 (42,9)	18	8 (44,4)	0,94 [0,26;3,34]
Niederlande	26	13 (50,0)	16	4 (25,0)	3,00 [0,76;11,78]
Norwegen	38	19 (50,0)	40	22 (55,0)	0,82 [0,34;1,99]
Russland	89	52 (58,4)	115	57 (49,6)	1,43 [0,82;2,50]
Slovakei	24	9 (37,5)	28	17 (60,7)	0,39 [0,13;1,19]
UK	56	27 (48,2)	46	21 (45,7)	1,11 [0,51;2,42]
Vietnam	8	1 (12,5)	6	5 (83,3)	0,03 [0,00;0,57]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Für männliche Patienten zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin. Für weibliche Patienten ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Woche 52 zeigen Patienten, die ≥65 Jahre sind, einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten <65 Jahre

ist der Unterschied nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Vietnam ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-74: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (D1680L00002)

Endpunkt Studie	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c-Ausgangswert (≤8% / >8%)	BMI (<25 kg/m ² / 25 - <30 kg/m ² / ≥30 kg/m ²)	Dauer der Diabetes-erkrankung	Ausgangswert HOMA
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, LOCF^a							
D1680L00002							
52 Wochen	0,4170 ^c	0,0221 ^{c**}	0,5738	0,7711	0,9616	0,4998	0,7523
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle^b							
D1680L00002							
52 Wochen	0,186*	0,890	0,404	0,395	0,549	0,924	0,209
a: Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit jeweiligem Interaktionsterm, LOCF b: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm c: lokale Berechnung, nicht adjustiert * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) ANCOVA: Analysis of covariance; BMI: Body mass index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment; LOCF: Last observation carried forward							

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle gibt es einen Beleg für Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre).

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SE	N	MW ^a	SE	MWD (SE) [95%-KI]
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, LOCF							
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Glimepirid			
52 Wochen							
Alter							
<75 Jahre	212	-0,46	0,044	210	-0,57	0,044	0,11 (0,062) [-0,01;0,23]
≥75 Jahre	141	-0,40	0,060	135	-0,74	0,061	0,34 (0,085) [0,18;0,51]
a: bzgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler							

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Für Patienten ≥75 Jahre zeigt sich in der Studie D1680L00002 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten <75 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle					
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid		
52 Wochen					
Geschlecht					
männlich	215	14 (6,5)	224	13 (5,8)	1,13 [0,52;2,46]
weiblich	141	14 (9,9)	129	5 (3,9)	2,73 [0,96;7,82]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Weder für Männer noch für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-77: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), Repeated-Measures											
D1680C00003 – SP											
52 Wochen	0,2170	0,9053	0,3979	0,0296**	- ^c	- ^c	0,0259**	0,4648	0,6469	- ^b	- ^b
104 Wochen	0,2426	0,5991	0,7089	0,0351**	- ^c	- ^c	0,2698	0,0568*	0,6585	- ^b	- ^b
Behandlungsende	0,0558*	0,3353	0,8255	0,0200**	- ^c	- ^c	0,1933*	0,0644*	0,2511	- ^b	- ^b
D1680C00003 – ZP zVT											
52 Wochen	0,9917	0,1027*	0,9675	0,9217	0,3045	0,4391	0,2251	0,6696	0,3243	0,7977	0,0654*
104 Wochen	0,6599	0,0450**	0,5803	0,0478**	0,2253	0,3933	0,0094**	0,2488	0,0249**	0,9639	- ^b
Behandlungsende	0,2782	0,2356	0,4795	0,0151**	0,5208	0,2838	0,0052**	0,6231	0,0263**	0,8193	0,9275
a: Interaktionstest anhand einer Repeated-Measures-Analyse b: Keine Berechnung eines p-Wertes anhand des Repeated-Measures-Modells möglich c: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keinen Schätzer aufweist * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine											

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7,5% / >7,5%)	Kardio- vaskuläre Risiko- gruppe bei Randomi- sierung	Anzahl der Risiko- faktoren bei Randomi- sierung	Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.											

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 ein Beleg für Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung. Des Weiteren ergibt sich zu allen drei Beobachtungszeitpunkten ein Beleg für Effektmodifikation durch die Region. Zu Woche 104 zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung. Zu Behandlungsende liegen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht, die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung und die Dauer der Diabeteserkrankung vor.

Für die ZP zVT ergeben sich zu Woche 104 Belege für Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre), die Region, die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung und vorhergehende Herzinsuffizienz. Außerdem zeigen sich zu Behandlungsende Belege für Effektmodifikation durch die Region, die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung und vorhergehende Herzinsuffizienz. Des Weiteren zeigt die ZP zVT zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und die ethnische Herkunft.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SE	N	MW ^a	SE	MWD (SE) [95 %-KI]
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), Repeated-Measures							
52 Wochen							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Region							
Nordamerika	2096	-0,18	0,046	2067	0,09	0,046	-0,26 (0,035) [-0,33;-0,19]
Lateinamerika	1153	-0,53	0,080	1181	-0,09	0,080	-0,43 (0,063) [-0,56;-0,31]
Asien / Pazifik	685	-0,54	0,126	677	-0,18	0,127	-0,36 (0,070) [-0,50;-0,22]
Europa	2977	-0,49	0,036	2847	-0,13	0,036	-0,36 (0,027) [-0,41;-0,31]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	2041	-0,48	0,058	1958	-0,05	0,058	-0,43 (0,038) [-0,51;-0,36]
2 zusätzliche Risikofaktoren	3954	-	-	3827	-	-	-
3 zusätzliche Risikofaktoren	502	-0,37	0,117	576	-0,02	0,117	-0,35 (0,077) [-0,51;-0,20]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC			Metformin+Placebo+SOC+SU			
Alter							
<65 Jahre	598	-0,51	0,372	20	-0,18	0,450	-0,34 (0,258) [-0,84;0,17]
≥65 Jahre	529	-0,44	0,084	13	-0,65	0,230	0,20 (0,218) [-0,22;0,63]
Ethnische Herkunft							
weiß	876	-0,55	0,270	22	-0,59	0,332	0,05 (0,195) [-0,34;0,43]
schwarz oder afro-amerikanisch	32	-0,20	0,223	-	-	-	-
asiatisch	68	0,09	0,432	2	0,14	0,720	-0,05 (0,577) [-1,19;1,09]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SE	N	MW ^a	SE	MWD (SE) [95%-KI]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1	-	-	-	-	-	-
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	6	-	-	1	-	-	-
multiethnisch	136	-0,48	0,114	8	-0,38	0,478	-0,10 (0,493) [-1,07;0,87]
andere	8	0,04	0,493	-	-	-	-
104 Wochen							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Region							
Nordamerika	1651	-0,10	0,047	1610	0,12	0,047	-0,21 (0,038) [-0,29;-0,14]
Lateinamerika	1045	-0,44	0,081	1073	-0,05	0,081	-0,38 (0,065) [-0,51;-0,26]
Asien / Pazifik	555	-0,56	0,127	550	-0,19	0,128	-0,37 (0,074) [-0,52;-0,23]
Europa	2748	-0,47	0,036	2589	-0,17	0,037	-0,30 (0,028) [-0,35;-0,24]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1486	-0,29	0,078	1414	-0,00	0,078	-0,29 (0,042) [-0,37;-0,21]
≥5 - <10 Jahre	1407	-0,35	0,069	1404	0,03	0,068	-0,38 (0,044) [-0,47;-0,29]
≥10 - <15 Jahre	1272	-	-	1223	-	-	-
≥15 - <20 Jahre	764	-0,35	0,066	755	-0,02	0,067	-0,33 (0,057) [-0,44;-0,22]
≥20 Jahre	1068	-0,42	0,049	1025	-0,12	0,050	-0,30 (0,049) [-0,40;-0,20]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SE	N	MW ^a	SE	MWD (SE) [95%-KI]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC			Metformin+Placebo+SOC+SU			
Alter							
<65 Jahre	526	-0,40	0,372	18	-0,11	0,454	-0,29 (0,265) [-0,81;0,23]
≥65 Jahre	479	-0,44	0,084	11	-0,85	0,239	0,41 (0,229) [-0,04;0,86]
Region							
Nordamerika	252	-0,28	0,128	10	-0,35	0,307	0,07 (0,286) [-0,49;0,64]
Lateinamerika	216	-0,41	0,361	7	-1,07	0,615	0,66 (0,516) [-0,35;1,67]
Asien / Pazifik	42	-0,41	0,397	2	-0,19	0,655	-0,22 (0,531) [-1,27;0,84]
Europa	495	-0,54	0,256	10	0,09	0,362	-0,62 (0,259) [-1,13;-0,11]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	349	-0,37	0,185	9	0,30	0,351	-0,68 (0,305) [-1,27;-0,08]
2 zusätzliche Risikofaktoren	519	-0,38	0,124	17	-0,80	0,260	0,43 (0,234) [-0,03;0,89]
3 zusätzliche Risikofaktoren	79	-0,29	0,147	3	0,34	0,691	-0,64 (0,703) [-2,03;0,75]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	85	-0,36	0,285	1	1,85	0,994	-2,21 (0,959) [-4,11;-0,32]
Nein	920	-0,47	0,298	28	-0,53	0,350	0,05 (0,185) [-0,31;0,42]
Behandlungsende							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Geschlecht							
männlich	4131	-0,30	0,035	4004	-0,02	0,035	-0,28 (0,025) [-0,33;-0,23]
weiblich	1996	-0,41	0,044	1915	-0,04	0,044	-0,36 (0,039) [-0,44;-0,29]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SE	N	MW ^a	SE	MWD (SE) [95%-KI]
Region							
Nordamerika	1765	-0,12	0,047	1723	0,13	0,047	-0,24 (0,037) [-0,32;-0,17]
Lateinamerika	1018	-0,44	0,081	1045	-0,01	0,081	-0,43 (0,065) [-0,56;-0,30]
Asien / Pazifik	648	-0,56	0,126	628	-0,19	0,127	-0,36 (0,072) [-0,50;-0,22]
Europa	2696	-0,38	0,036	2523	-0,10	0,037	-0,28 (0,028) [-0,34;-0,23]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	1814	-0,34	0,059	1718	0,02	0,059	-0,36 (0,040) [-0,44;-0,28]
2 zusätzliche Risikofaktoren	3496	-	-	3345	-	-	-
3 zusätzliche Risikofaktoren	437	-0,26	0,118	488	0,00	0,118	-0,26 (0,081) [-0,42;-0,10]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1529	-0,25	0,078	1443	0,06	0,078	-0,31 (0,042) [-0,40;-0,23]
≥5 - <10 Jahre	1444	-0,32	0,069	1423	0,08	0,068	-0,40 (0,044) [-0,48;-0,31]
≥10 - <15 Jahre	1294	-	-	1249	-	-	-
≥15 - <20 Jahre	766	-0,34	0,066	770	-0,02	0,067	-0,32 (0,057) [-0,43;-0,20]
≥20 Jahre	1091	-0,37	0,049	1032	-0,12	0,050	-0,26 (0,048) [-0,35;-0,16]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+ SOC			Metformin+Placebo+SOC +SU			
Region							
Nordamerika	278	-0,28	0,128	11	-0,46	0,301	0,18 (0,279) [-0,37;0,73]
Lateinamerika	211	-0,41	0,361	7	-1,21	0,615	0,79 (0,516) [-0,22;1,81]
Asien / Pazifik	46	-0,38	0,396	2	-0,19	0,655	-0,19 (0,530) [-1,25;0,86]
Europa	488	-0,49	0,256	10	0,19	0,362	-0,67 (0,259) [-1,18;-0,16]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SE	N	MW ^a	SE	MWD (SE) [95%-KI]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	346	-0,34	0,185	10	0,36	0,344	-0,70 (0,297) [-1,28;-0,11]
2 zusätzliche Risikofaktoren	539	-0,38	0,124	17	-0,89	0,260	0,51 (0,324) [0,05;0,97]
3 zusätzliche Risikofaktoren	80	-0,19	0,147	3	0,14	0,691	-0,34 (0,703) [-1,73;1,05]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	86	-0,28	0,285	1	1,85	0,994	-2,13 (0,959) [-4,02;-0,24]
Nein	937	-0,46	0,298	29	-0,57	0,349	0,11 (0,184) [-0,25;0,47]
a: bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Studienpopulation

52 Wochen

In der Studienpopulation gibt es nach 52 Wochen für alle Subgruppen der Variable Region einen statistisch signifikanten aber nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem und drei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ergibt sich in der Studienpopulation nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor ist der Effekt klinisch relevant, für Patienten mit drei zusätzlichen Risikofaktoren ist der Effekt nicht klinisch relevant. Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren ist keine Berechnung der MWD möglich. Da die statistisch signifikanten

Schätzer in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

104 Wochen

Nach 104 Wochen zeigt sich in der Studienpopulation für alle Subgruppen der Variable Region ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Woche 104 ist in der Studienpopulation für Patienten mit einer Diabeteserkrankung von ≥ 10 - <15 Jahre bei Randomisierung keine Berechnung der MWD möglich. Für die anderen Subgruppenkategorien der Variable Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigt sich ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Behandlungsende

Zu Behandlungsende ergibt sich in der Studienpopulation sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Unterschiede jeweils nicht klinisch relevant sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für alle Subgruppen der Variable Region zeigt sich zu Behandlungsende in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem und drei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ergibt sich zu Behandlungsende in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren ist keine Berechnung der MWD möglich. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation ist zu Behandlungsende für Patienten mit einer Diabeteserkrankung von ≥ 10 - <15 Jahre bei Randomisierung keine Berechnung der MWD möglich. Für die anderen Subgruppenkategorien der Variable Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigt sich ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

ZP zVT*52 Wochen*

Bezüglich des Alters (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und der ethnischen Herkunft ergeben sich zu Woche 52 in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede falls diese berechenbar sind. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

104 Wochen

In der ZP zVT gibt es nach 104 Wochen sowohl bei Patienten unter 65 Jahre als auch bei Patienten ≥65 Jahre keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Europa zeigt sich zu Woche 104 ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor bei Randomisierung zeigt sich zu Woche 104 ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Außerdem zeigt sich zu Woche 104 für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Behandlungsende

Für Patienten aus Europa zeigt sich zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten aus den anderen Regionen ergeben sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zu Behandlungsende. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende ergibt sich für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor bei Randomisierung ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung zeigt sich ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit drei Risikofaktoren zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Des Weiteren zeigt sich zu Behandlungsende für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3.2 Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7% / >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Patientenberichtete Hypoglykämien							
D1680C00001							
52 Wochen	0,495	0,314	0,857	0,957	0,992	0,282	0,388
104 Wochen	0,485	0,252	0,901	0,954	0,950	0,140*	0,542
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien							
D1680C00001							
52 Wochen	0,999	0,998	0,999	1,000	0,997	0,996	0,999
104 Wochen	1,000	0,998	0,999	1,000	0,997	0,996	1,000
Schwere Hypoglykämien							
D1680C00001							
52 Wochen	1,000	– ^b	– ^b	1,000	0,998	– ^b	– ^b
104 Wochen	1,000	– ^b	– ^b	1,000	0,998	– ^b	– ^b
Leichte Hypoglykämien							
D1680C00001							
52 Wochen	0,497	0,874	0,979	0,988	0,994	0,978	0,948
104 Wochen	0,330	0,734	0,979	0,977	0,679	0,976	0,993
Andere Hypoglykämien							
D1680C00001							
52 Wochen	0,557	0,228	0,889	0,955	0,896	0,074*	0,185*
104 Wochen	0,506	0,188*	0,976	0,977	0,845	0,024**	0,291
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da keine Ereignisse in einer der Subgruppen auftreten * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin							

Patientenberichtete Hypoglykämien

Hinsichtlich der patientenberichteten Hypoglykämien zeigt sich zu Woche 104 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Variable Frauen nach Alter (≤ 50 Jahre bzw. > 50 Jahre).

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigen sich weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen.

Schwere Hypoglykämien

Bezüglich der schweren Hypoglykämien können keine Interaktions-p-Werte berechnet werden aufgrund von fehlenden Ereignissen in den Subgruppen.

Leichte Hypoglykämien

Für die leichten Hypoglykämien ergeben sich weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen.

Andere Hypoglykämien

Bezüglich anderer Hypoglykämien zeigt sich zu Woche 104 ein Beleg für Effektmodifikation durch die Variable Frauen nach Alter (≤ 50 Jahre bzw. > 50 Jahre). Des Weiteren ergeben sich zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen Frauen nach Alter (≤ 50 Jahre bzw. > 50 Jahre) und ethnische Herkunft. Zu Woche 104 zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Variable Alter (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Patientenberichtete Hypoglykämien					
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
104 Wochen					
Frauen nach Alter					
≤50 Jahre	49	4 (8,2)	41	15 (36,6)	0,15 [0,05;0,51]
>50 Jahre	167	5 (3,0)	157	61 (38,9)	0,05 [0,02;0,13]
Andere Hypoglykämien					
52 Wochen					
Frauen nach Alter					
≤50 Jahre	49	3 (6,1)	41	8 (19,5)	0,27 [0,07;1,09]
>50 Jahre	167	3 (1,8)	157	42 (26,8)	0,05 [0,02;0,17]
Ethnische Herkunft					
weiß	352	5 (1,4)	362	88 (24,3)	0,04 [0,02;0,11]
schwarz oder afro-amerikanisch	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
asiatisch	73	5 (6,8)	65	20 (30,8)	0,17 [0,06;0,47]
andere	2	0 (0,0)	3	1 (33,3)	0,33 [0,01;12,82]
104 Wochen					
Alter					
<65 Jahre	322	11 (3,4)	317	83 (26,2)	0,10 [0,05;0,19]
≥65 Jahre	106	1 (0,9)	113	32 (28,3)	0,02 [0,00;0,18]
Frauen nach Alter					
≤50 Jahre	49	4 (8,2)	41	8 (19,5)	0,37 [0,10;1,32]
>50 Jahre	167	3 (1,8)	157	43 (27,4)	0,05 [0,01;0,16]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Patientenberichtete Hypoglykämien

Es zeigt sich sowohl für Frauen ≤50 Jahre als auch für Frauen >50 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten Metformin+Saxagliptin. Da die statistisch

signifikanten Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Andere Hypoglykämien

Für Frauen >50 Jahre zeigt sich zu Woche 52 und Woche 104 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Frauen ≤50 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Woche 52 ergibt sich für weiße und asiatische Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Es zeigt sich zu Woche 104 sowohl für Patienten <65 Jahre als auch für Patienten ≥65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Da die statistisch signifikanten Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680L00002)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männ- lich / weiblich)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤8% / >8%)	BMI (<25 kg/m ² / 25 - <30 kg/m ² / ≥30 kg/m ²)	Dauer der Diabetes- erkrankung	Ausgangs- wert HOMA
Patientenberichtete Hypoglykämien							
D1680L00002							
52 Wochen	0,44 ^b	0,65 ^b	0,836	0,444	0,529	0,517	0,875
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien							
D1680L00002							
52 Wochen	0,977	0,970	1,000	0,978	0,999	1,000	0,977
Schwere Hypoglykämien							
D1680L00002							
52 Wochen	0,974	0,977	1,000	0,974	0,998	0,999	0,999
Leichte Hypoglykämien							
D1680L00002							
52 Wochen	0,692	0,165*	1,000	0,971	0,983	0,997	0,716
Andere Hypoglykämien							
D1680L00002							
52 Wochen	0,249	0,730	0,891	0,451	0,719	0,714	0,897
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: lokale Berechnung, nicht adjustiert * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) BMI: Body mass index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment							

Patientenberichtete Hypoglykämien

Bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien ergeben sich in der Studie D1680L00002 weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien ergeben sich weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen.

Schwere Hypoglykämien

Bezüglich der schweren Hypoglykämien ergeben sich weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen.

Leichte Hypoglykämien

Für die leichten Hypoglykämien gibt es einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre).

Andere Hypoglykämien

Bezüglich anderer Hypoglykämien ergeben sich weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Leichte Hypoglykämien					
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid		
52 Wochen					
Alter					
<75 Jahre	142	2 (1,4)	143	14 (9,8)	0,13 [0,03;0,59]
≥75 Jahre	217	1 (0,5)	216	37 (17,1)	0,02 [0,00;0,16]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Leichte Hypoglykämien

In der Studie D1680L00002 ergibt sich sowohl für Patienten <75 Jahre als auch für Patienten ≥75 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Patientenberichtete Hypoglykämien											
D1680C00003 – SP	0,918	0,310	0,571	0,709	0,009**	0,326	0,437	0,609	0,674	0,760	0,965
D1680C00003 – ZP zVT	0,679	0,647	0,459	0,994	0,132*	0,660	0,899	1,000	0,311	0,983	0,474
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien											
D1680C00003 – SP											
52 Wochen	0,032**	0,658	0,508	0,581	0,001**	0,792	0,540	0,274	0,896	0,963	0,448
104 Wochen	0,010**	0,894	0,813	0,933	0,009**	0,692	0,142*	0,216	0,959	0,564	0,441
Behandlungsende	0,011**	0,906	0,929	0,915	0,011**	0,722	0,087*	0,189*	0,887	0,905	0,567
D1680C00003 – ZP zVT											
52 Wochen	0,978	0,974	0,984	1,000	0,973	0,976	0,999	1,000	0,956	- ^b	- ^b
104 Wochen	0,980	0,971	0,985	1,000	0,982	0,974	0,999	1,000	0,968	- ^b	1,000
Behandlungsende	0,978	0,973	0,986	1,000	0,974	0,976	0,999	1,000	0,966	- ^b	1,000

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Schwere Hypoglykämien											
D1680C00003 – SP	0,407	0,917	0,081*	0,255	0,151*	0,010**	0,266	0,625	0,500	0,459	0,982
D1680C00003 – ZP zVT	0,982	0,975	0,986	1,000	0,977	- ^b	0,997	1,000	0,978	0,988	1,000
Leichte Hypoglykämien											
D1680C00003 – SP	0,804	0,209	0,228	0,885	0,047**	0,741	0,373	0,781	0,789	0,543	0,950
D1680C00003 – ZP zVT	0,977	0,436	0,299	0,922	0,061*	0,871	0,999	0,970	0,985	0,985	0,345
Andere Hypoglykämien											
D1680C00003 – SP	0,598	0,346	0,614	0,815	0,008**	0,565	0,652	0,702	0,170*	0,970	0,984
D1680C00003 – ZP zVT	1,000	0,996	- ^b	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	- ^b	- ^b	1,000
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine											

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7,5% / >7,5%)	Kardio- vaskuläre Risiko- gruppe bei Randomi- sierung	Anzahl der Risiko- faktoren bei Randomi- sierung	Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.											

Patientenberichtete Hypoglykämien

Für den Endpunkt patientenberichtete Hypoglykämien gibt es in der Studienpopulation einen Hinweis auf Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

In der ZP zVT zeigt sich für den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Die Studienpopulation zeigt zu allen drei Beobachtungszeitpunkten Belege für Effektmodifikationen durch das Geschlecht und den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$). Des Weiteren ergibt sich zu Woche 104 ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung. Zu Behandlungsende liegen Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung und die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung vor.

Für den Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien gibt es in der ZP zVT keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien gibt es in der Studienpopulation einen Beleg für Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und es zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (< 75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) und den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Leichte Hypoglykämien

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Für die ZP zVT zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Andere Hypoglykämien

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die vorhergehende Herzinsuffizienz.

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Patientenberichtete Hypoglykämien					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3854	622 (16,1)	3802	484 (12,7)	1,32 [1,16;1,50]
>7,5%	4275	817 (19,1)	4268	781 (18,3)	1,05 [0,95;1,18]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	897	41 (4,6)	14	3 (21,4)	0,18 [0,05;0,65]
>7,5%	377	26 (6,9)	24	2 (8,3)	0,81 [0,18;3,66]
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	5512	357 (6,5)	5525	259 (4,7)	1,41 [1,19;1,66]
weiblich	2768	149 (5,4)	2687	141 (5,2)	1,03 [0,81;1,30]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3854	244 (6,3)	3802	151 (4,0)	1,63 [1,33;2,01]
>7,5%	4275	256 (6,0)	4268	246 (5,8)	1,04 [0,87;1,25]
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	5512	468 (8,5)	5525	351 (6,4)	1,37 [1,18;1,58]
weiblich	2768	201 (7,3)	2687	198 (7,4)	0,98 [0,80;1,21]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3854	304 (7,9)	3802	210 (5,5)	1,46 [1,22;1,76]
>7,5%	4275	355 (8,3)	4268	335 (7,8)	1,06 [0,91;1,24]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	2437	173 (7,1)	2358	143 (6,10)	1,18 [0,94;1,49]
2 zusätzliche Risikofaktoren	4699	410 (8,7)	4641	343 (7,40)	1,20 [1,03;1,39]
3 zusätzliche Risikofaktoren	619	58 (9,4)	706	37 (5,20)	1,87 [1,22;2,87]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	5512	488 (8,9)	5525	368 (6,7)	1,36 [1,18;1,57]
weiblich	2768	215 (7,8)	2687	210 (7,8)	0,99 [0,81;1,21]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3854	315 (8,2)	3802	220 (5,8)	1,45 [1,21;1,73]
>7,5%	4275	377 (8,8)	4268	354 (8,3)	1,07 [0,92;1,24]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	2437	184 (7,6)	2358	151 (6,4)	1,19 [0,95;1,49]
2 zusätzliche Risikofaktoren	4699	427 (9,1)	4641	360 (7,8)	1,19 [1,03;1,38]
3 zusätzliche Risikofaktoren	619	63 (10,2)	706	39 (5,5)	1,94 [1,28;2,93]
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	1975	56 (2,8)	1941	41 (2,1)	1,35 [0,90;2,03]
≥5 - <10 Jahre	1957	119 (6,1)	1968	91 (4,6)	1,34 [1,01;1,77]
≥10 - <15 Jahre	1764	160 (9,1)	1736	110 (6,3)	1,47 [1,15;1,90]
≥15 - <20 Jahre	1027	123 (12,0)	1084	135 (12,5)	0,96 [0,74;1,24]
≥20 Jahre	1547	245 (15,8)	1478	200 (13,5)	1,20 [0,98;1,47]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Schwere Hypoglykämien					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<75 Jahre	7111	133 (1,9)	7051	119 (1,7)	1,11 [0,87;1,42]
≥75 Jahre	1169	45 (3,8)	1161	25 (2,2)	1,82 [1,11;2,99]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3854	80 (2,1)	3802	54 (1,4)	1,47 [1,04;2,08]
>7,5%	4275	95 (2,2)	4268	90 (2,1)	1,06 [0,79;1,41]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	6494	138 (2,1)	6465	128 (2,0)	1,07 [0,84;1,37]
Multiple Risikofaktoren	1786	40 (2,2)	1747	16 (0,9)	2,48 [1,38;4,44]
Leichte Hypoglykämien					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3854	562 (14,6)	3802	446 (11,7)	1,28 [1,12;1,47]
>7,5%	4275	757 (17,7)	4268	711 (16,7)	1,08 [0,96;1,20]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	897	36 (4,0)	14	3 (21,4)	0,15 [0,04;0,57]
>7,5%	377	24 (6,4)	24	1 (4,2)	1,56 [0,20;12,08]
Andere Hypoglykämien					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3854	49 (1,3)	3802	26 (0,7)	1,87 [1,16;3,02]
>7,5%	4275	52 (1,2)	4268	63 (1,5)	0,82 [0,57;1,19]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Vorhergehende Herzinsuffizienz					
Ja	1056	10 (0,9)	1049	14 (1,3)	0,71 [0,31;1,60]
Nein	7223	98 (1,4)	7162	75 (1,0)	1,30 [0,96;1,76]

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.

Patientenberichtete Hypoglykämien

In der Studienpopulation zeigt sich für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der ZP zVT ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Für die Studienpopulation ergibt sich zu allen Betrachtungszeitpunkten für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für weibliche Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich zu allen Betrachtungszeitpunkten für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich zu Woche 104 und zu Behandlungsende für Patienten mit zwei oder drei zusätzlichen Risikofaktoren ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Da die Schätzer für den

Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Behandlungsende für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung von ≥ 5 - < 10 Jahre und ≥ 10 - < 15 Jahre bei Randomisierung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Schwere Hypoglykämien

Für Patienten ≥ 75 Jahre ergibt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten < 75 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit multiplen Risikofaktoren ergibt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Leichte Hypoglykämien

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der ZP zVT ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Andere Hypoglykämien

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Es ergeben sich in der Studienpopulation sowohl für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz als auch für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz keinen

statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...					
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben						
D1680C00001						
52 Wochen	0,342	0,231	0,974	0,607	0,153*	0,340
104 Wochen	0,546	0,707	0,974	0,994	0,945	0,927
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm						
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)						
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)						
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin						

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Bezüglich des Anteils an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben, zeigt sich zu Woche 52 ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Variable Frauen nach Alter (≤50 Jahre bzw. >50 Jahre).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben					
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
Frauen nach Alter					
≤50 Jahre	16	9 (56,3)	16	8 (50,0)	1,29 [0,32;5,17]
>50 Jahre	57	45 (78,9)	55	26 (47,3)	4,18 [1,83;9,57]
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Für Frauen >50 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten Metformin+Saxagliptin. Für Frauen ≤50 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680L00002)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männ- lich / weiblich)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤8% / >8%)	BMI (<25 kg/m ² / 25 - <30 kg/m ² / ≥30 kg/m ²)	Dauer der Diabetes- erkrankung	Ausgangs- wert HOMA
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben							
D1680L00002							
52 Wochen	0,876	0,002**	0,975	0,176*	0,843	0,670	0,638
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm							
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)							
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)							
BMI: Body mass index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment							

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Für die Studie D1680L00002 ergibt sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre) sowie ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤8% bzw. >8%).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben					
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid		
52 Wochen					
Alter					
<75 Jahre	109	63 (57,8)	111	45 (40,5)	2,01 [1,17;3,44]
≥75 Jahre	73	31 (42,5)	69	41 (59,4)	0,50 [0,26;0,98]
HbA1c-Ausgangswert					
≤8%	113	70 (61,9)	110	58 (52,7)	1,46 [0,86;2,49]
>8%	69	24 (34,8)	70	28 (40,0)	0,80 [0,40;1,59]
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Für Patienten <75 Jahre zeigt sich bezüglich des Anteils an Patienten mit einer HbA1c-Wert Senkung von unter 7,5% ohne Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten ≥75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin.

Für die Subgruppenanalyse nach HbA1c-Ausgangswert (≤8% / >8%) zeigen sich in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Aufgrund der potenziellen Effektmodifikation für den Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben, wird zusätzlich als Sensitivitätsanalyse die im CSR präspezifizierte Subgruppenanalyse der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben, dargestellt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben					
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid		
52 Wochen					
Alter					
<75 Jahre	217	85 (39,2)	216	72 (33,3)	1,29 [0,87;1,91]
≥75 Jahre	142	51 (35,9)	143	65 (45,5)	0,67 [0,42;1,08]
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Es zeigt sich sowohl für Patienten <75 Jahre als auch für Patienten ≥75 Jahre bezüglich des Anteils an Patienten mit einer HbA1c-Wert Senkung von unter 7,0% ohne Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...									
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung	Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung	Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomi-sierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	Ethnische Herkunft
Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben										
D1680C00003 – SP										
52 Wochen	0,164*	0,033**	0,528	0,042**	0,541	0,902	0,406	0,512	0,745	0,791
104 Wochen	0,346	0,534	0,896	0,715	0,176*	0,347	0,429	0,509	0,186*	0,765
Behandlungsende	0,702	0,135*	0,432	0,779	0,618	0,197*	0,899	0,711	0,383	0,852
LOCF	0,980	0,152*	0,612	0,686	0,765	0,420	0,719	0,473	0,235	0,823
D1680C00003 – ZP zVT										
52 Wochen	0,114*	0,684	0,886	0,947	0,662	0,868	0,893	0,983	0,985	0,999
104 Wochen	0,221	0,974	0,983	0,494	0,870	1,000	0,998	0,981	0,066*	0,490
Behandlungsende	0,520	0,164*	0,983	0,428	0,789	0,890	0,999	0,980	0,082*	0,673
LOCF	0,644	0,240	0,979	0,454	0,745	0,825	0,995	0,981	0,073*	0,877
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; LOCF: Last observation carried forward; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-										

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...									
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Behandlung dazubekommen haben.										

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Für die Studienpopulation zeigen sich zu Woche 52 Belege für Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und die Region. Des Weiteren ergibt sich für die Studienpopulation zu Woche 52 ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht. Zu Woche 104 zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Zum Behandlungsende liegen Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung vor. Unter Verwendung der LOCF-Methode zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre).

Für die ZP zVT zeigt sich zu Woche 52 ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht. Zu Woche 104 ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Außerdem zeigen sich zu Behandlungsende Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Des Weiteren ergibt sich unter Verwendung der LOCF-Methode ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Variable Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	2544	344 (13,5)	2501	188 (7,5)	1,92 [1,60;2,32]
weiblich	1252	143 (11,4)	1256	98 (7,8)	1,52 [1,16;2,00]
Alter					
<65 Jahre	2027	233 (11,5)	2059	162 (7,9)	1,52 [1,23;1,88]
≥65 Jahre	1769	254 (14,4)	1698	124 (7,3)	2,13 [1,70;2,67]
Region					
Nordamerika	969	119 (12,3)	998	92 (9,2)	1,38 [1,03;1,84]
Lateinamerika	727	102 (14,0)	751	67 (8,9)	1,67 [1,20;2,31]
Asien / Pazifik	436	52 (11,9)	443	35 (7,9)	1,58 [1,01;2,48]
Europa	1664	214 (12,9)	1565	92 (5,9)	2,36 [1,83;3,05]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
Geschlecht					
männlich	268	72 (26,9)	14	2 (14,3)	2,20 [0,48;10,09]
weiblich	85	16 (18,8)	8	3 (37,5)	0,39 [0,08;1,79]
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	2585	360 (13,9)	2516	243 (9,7)	1,51 [1,27;1,80]
Multiple Risikofaktoren	663	114 (17,2)	676	65 (9,6)	1,95 [1,41;2,70]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	3186	465 (14,6)	3133	298 (9,5)	1,63 [1,39;1,90]
Nein	62	9 (14,5)	59	10 (16,9)	0,83 [0,31;2,22]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+ SOC		Metformin+Placebo+SOC+ SU		
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	298	87 (29,2)	18	3 (16,7)	2,06 [0,58;7,30]
Nein	16	1 (6,3)	2	1 (50,0)	0,07 [0,00;2,06]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	1806	224 (12,4)	1802	183 (10,2)	1,25 [1,02;1,54]
≥65 Jahre	1523	237 (15,6)	1442	151 (10,5)	1,58 [1,27;1,96]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	978	151 (15,4)	930	96 (10,3)	1,59 [1,21;2,08]
2 zusätzliche Risikofaktoren	1878	234 (12,5)	1846	190 (10,3)	1,24 [1,01;1,52]
3 zusätzliche Risikofaktoren	252	39 (15,5)	269	24 (8,9)	1,87 [1,09;3,21]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+ SOC		Metformin+Placebo+SOC+ SU		
Alter					
<65 Jahre	199	49 (24,6)	12	1 (8,3)	3,59 [0,45;28,49]
≥65 Jahre	121	40 (33,1)	9	4 (44,4)	0,62 [0,16;2,42]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	303	88 (29,0)	19	4 (21,1)	1,53 [0,50;4,75]
Nein	17	1 (5,9)	2	1 (50,0)	0,06 [0,00;1,93]
LOCF					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	2061	251 (12,2)	2098	203 (9,7)	1,29 [1,06;1,57]
≥65 Jahre	1799	282 (15,7)	1727	181 (10,5)	1,59 [1,30;1,94]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	344	98 (28,5)	20	4 (20,0)	1,59 [0,52;4,88]
Nein	18	1 (5,6)	2	1 (50,0)	0,06 [0,00;1,81]
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.					

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Studienpopulation

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 für weibliche und männliche Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Außerdem ergibt sich in der Studienpopulation zu Woche 52 für Patienten <65 Jahre und für Patienten ≥65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von

Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 52 für alle Subgruppen der Variable Region statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Woche 104 zeigen in der Studienpopulation Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Patienten mit multiplen Risikofaktoren einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Medikamenten gegen kardiovaskuläre Erkrankungen zeigt sich zu Woche 104 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für die Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten ohne Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Behandlungsende sowohl für Patienten <65 Jahre als auch für Patienten ≥65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Behandlungsende für alle Subgruppen der Variable Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Unter Verwendung der LOCF-Methode ergibt sich in der Studienpopulation für Patienten <65 Jahre und für Patienten ≥65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

ZP zVT

Die ZP zVT zeigt zu Woche 52 sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Woche 104 ergeben sich für die Variable Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

Für das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen ergibt sich zu Behandlungsende in keiner Subgruppe ein statistisch

signifikanter Behandlungsunterschied. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Unter Verwendung der LOCF-Methode zeigen sich für die Variable Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

4.3.1.3.2.4 Stationäre Behandlungen – RCT

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für stationäre Behandlungen (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz											
D1680C00003 – SP	0,349	0,762	0,336	0,998	0,519	0,826	0,326	0,299	0,666	– ^b	0,538
D1680C00003 – ZP zVT	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris											
D1680C00003 – SP	0,396	0,082*	0,522	0,092*	0,106*	0,531	0,890	0,018**	0,692	– ^b	0,099*
D1680C00003 – ZP zVT	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation											
D1680C00003 – SP	0,029**	0,493	0,681	0,482	0,962	0,074*	0,764	0,926	0,311	– ^b	0,393
D1680C00003 – ZP zVT	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Hypoglykämie											
D1680C00003 – SP	0,765	0,720	0,413	0,125*	0,559	0,264	0,977	<0,001**	0,087*	– ^b	0,811
D1680C00003 – ZP zVT	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Anzahl an hospitalisierten Patienten											

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
D1680C00003 – SP	0,277	0,126*	0,853	0,579	0,538	0,727	0,235	0,907	0,584	0,657	0,929
D1680C00003 – ZP zVT	0,777	0,895	0,862	0,332	0,618	0,459	0,973	0,968	0,980	0,203	0,892
Dauer der stationären Behandlung pro Patient											
D1680C00003 – SP	0,406	0,714	0,804	0,377	0,289	0,960	0,606	0,416	0,399	0,535	0,657
D1680C00003 – ZP zVT	0,6185	0,5506	0,4357	0,9870	0,6076	0,9407	0,8556	0,7580	- ^c	0,9880	0,6178
Dauer der stationären Behandlung pro Ereignis											
D1680C00003 – SP	0,533	0,763	0,848	0,049**	0,439	0,913	0,505	0,082*	0,806	0,604	0,549
D1680C00003 – ZP zVT	0,8988	0,3440	0,2211	0,9215	0,3746	0,7336	0,9885	0,7022	- ^c	0,7404	0,2124
a: Interaktionstest anhand eines Cox proportional hazards model (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm für die Endpunkte Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie. Für den Endpunkt Anzahl an hospitalisierten Patienten wurde ein logistisches Regressionsmodell mit jeweiligem Interaktionsterm verwendet. Für die Endpunkte Dauer der stationären Behandlung pro Patient und Ereignis wurde eine ANOVA mit jeweiligem Interaktionsterm verwendet. b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten c: Keine Berechnung eines p-Wertes anhand einer ANOVA möglich * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) ANOVA: Analysis of variance; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation											

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.											

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für die Studienpopulation zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen (sofern das HR berechenbar war).

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung. Des Weiteren ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre), die Region, den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und die ethnische Herkunft.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation

In der Studienpopulation zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Hypoglykämien

Für die Studienpopulation ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung und es zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen Region und vorhergehende Herzinsuffizienz.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Anzahl an hospitalisierten Patienten

Für die Studienpopulation zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre).

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikation.

Dauer der stationären Behandlung pro Patient

Für die Studienpopulation ergeben sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Dauer der stationären Behandlung pro Ereignis

Für die Studienpopulation zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Region und ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung.

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	61 (1,5)	0,77	3941	40 (1,0)	0,51	1,50 [1,01;2,26]
≥65 Jahre	4290	36 (0,8)	0,42	4271	41 (1,0)	0,48	0,89 [0,56;1,39]
Region							
Nordamerika	2635	33 (1,3)	0,64	2631	39 (1,5)	0,76	0,84 [0,53;1,33]
Lateinamerika	1348	8 (0,6)	0,30	1363	8 (0,6)	0,29	1,01 [0,37;2,75]
Asien / Pazifik	785	11 (1,4)	0,79	768	3 (0,4)	0,22	3,67 [1,15;16,23]
Europa	3512	45 (1,3)	0,62	3450	31 (0,9)	0,43	1,44 [0,92;2,30]
HbA1c-Ausgangswert							
≤7,5%	3854	34 (0,9)	0,43	3802	38 (1,0)	0,49	0,89 [0,56;1,41]
>7,5%	4275	61 (1,4)	0,73	4268	42 (1,0)	0,50	1,46 [0,99;2,18]
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1975	21 (1,1)	0,53	1941	6 (0,3)	0,15	3,43 [1,47;9,34]
≥5 - <10 Jahre	1957	23 (1,2)	0,59	1968	14 (0,7)	0,35	1,62 [0,84;3,23]
≥10 - <15 Jahre	1764	18 (1,0)	0,51	1736	26 (1,5)	0,76	0,69 [0,37;1,26]
≥15 - <20 Jahre	1027	11 (1,1)	0,54	1084	16 (1,5)	0,74	0,74 [0,33;1,58]
≥20 Jahre	1547	24 (1,6)	0,80	1478	19 (1,3)	0,65	1,20 [0,66;2,21]
Ethnische Herkunft							
weiß	6241	76 (1,2)	0,60	6166	71 (1,2)	0,57	1,06 [0,77;1,47]
schwarz oder afro-amerikanisch	278	7 (2,5)	1,31	290	1 (0,3)	0,18	7,17 [1,27;134,21]
asiatisch	896	12 (1,3)	0,74	884	4 (0,5)	0,25	3,07 [1,07;10,97]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	11	0 (0,0)	0,00	11	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	18	1 (5,6)	2,73	33	1 (3,0)	1,54	1,83 [0,07;46,31]
multiethnisch	768	1 (0,1)	0,06	758	3 (0,4)	0,19	0,33 [0,02;2,61]
andere	68	0 (0,0)	0,00	70	1 (1,4)	0,67	Nicht berechenbar
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Geschlecht							
männlich	5512	337 (6,1)	3,18	5525	340 (6,2)	3,19	1,00 [0,86;1,16]
weiblich	2768	86 (3,1)	1,54	2687	119 (4,4)	2,22	0,70 [0,53;0,93]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung							
Kardiovaskuläre Erkrankung	6494	396 (6,1)	3,28	6465	415 (6,4)	3,46	0,95 [0,83;1,09]
Multiple Risikofaktoren	1786	27 (1,5)	0,66	1747	44 (2,5)	1,09	0,61 [0,37;0,97]
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Hypoglykämie							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Region							
Nordamerika	2635	15 (0,6)	0,29	2631	20 (0,8)	0,39	0,76 [0,38;1,48]
Lateinamerika	1348	9 (0,7)	0,33	1363	2 (0,1)	0,07	4,58 [1,18;30,02]
Asien / Pazifik	785	7 (0,9)	0,50	768	5 (0,7)	0,36	1,42 [0,45;4,79]
Europa	3512	22 (0,6)	0,30	3450	16 (0,5)	0,22	1,34 [0,70;2,59]
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1975	8 (0,4)	0,20	1941	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
≥5 - <10 Jahre	1957	10 (0,5)	0,26	1968	11 (0,6)	0,28	0,92 [0,38;2,18]
≥10 - <15 Jahre	1764	12 (0,7)	0,34	1736	8 (0,5)	0,23	1,39 [0,57;3,57]
≥15 - <20 Jahre	1027	3 (0,3)	0,15	1084	14 (1,3)	0,65	0,22 [0,05;0,68]
≥20 Jahre	1547	20 (1,3)	0,66	1478	10 (0,7)	0,34	1,85 [0,89;4,13]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	1056	15 (1,4)	0,74	1049	6 (0,6)	0,30	2,55 [1,03;7,15]
Nein	7223	38 (0,5)	0,26	7162	37 (0,5)	0,26	1,02 [0,65;1,60]
a: Es wurden auch Patienten gezählt, die ihre Einwilligung zurückgezogen hatten und dann starben. Patienten, die die Studie regulär beendeten und dann starben, werden hier nicht gezählt. b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen c: basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood. HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation Dargestellte Population der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation							

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris

Die Studienpopulation zeigt für Patienten <65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich für Patienten der Region Asien / Pazifik ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Regionen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% und für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% zeigt sich in der Studienpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

Die Studienpopulation zeigt für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung <5 Jahre bei Randomisierung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt zeigen sich keine statistisch signifikante Effekte. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation ergibt sich für schwarze oder afroamerikanische und asiatische Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Da die beiden statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede in die gleiche Richtung zeigen und bei den anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vorliegen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation

Für weibliche Patienten zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für männliche Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation ergibt sich für Patienten mit multiplen Risikofaktoren ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Hypoglykämie

Für Patienten aus der Region Lateinamerika zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Regionen zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt für Patienten mit einer Diabeteserkrankung von ≥ 15 - < 20 Jahre bei Randomisierung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen sind die Behandlungsunterschiede jeweils nicht statistisch signifikant (sofern das HR berechenbar ist). Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Anteil an hospitalisierten Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Anzahl an hospitalisierten Patienten					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	3990	1041 (26,1)	3941	973 (24,7)	1,08 [0,97;1,19]
≥ 65 Jahre	4290	1363 (31,8)	4271	1387 (32,5)	0,97 [0,88;1,06]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation Dargestellte Population der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation					

Anzahl an hospitalisierten Patienten

Die Studienpopulation zeigt sowohl für Patienten <65 Jahre als auch für Patienten ≥ 65 Jahre keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N ^a	N ^b	Dauer (Tage) MW (SD)	N ^a	N ^b	Dauer (Tage) MW (SD)	MWD ^c (SE) [95%-KI]
Dauer der stationären Behandlung pro Ereignis							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Region							
Nordamerika	1913	1710	7,0 (21,51)	1890	1750	6,1 (7,92)	0,90 (0,5535) [-0,18;1,98] -2,70 (1,0490) [-4,76;-0,64] SMD [95%-KI]: -0,21 [-0,37;-0,05]
Lateinamerika	371	300	8,3 (7,56)	365	292	11,0 (16,30)	
Asien / Pazifik	371	336	9,3 (9,58)	356	329	9,2 (13,54)	0,10 (0,9113) [-1,69;1,89]
Europa	2225	1978	9,7 (14,15)	2136	1912	8,9 (11,94)	0,80 (0,4193) [-0,02;1,62]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	879	798	7,7 (10,67)	774	700	8,2 (15,76)	-0,50 (0,7053) [-1,88;0,88]
≥5 - <10 Jahre	953	848	7,5 (10,59)	1034	944	7,4 (8,40)	0,10 (0,4550) [-0,79;0,99]
≥10 - <15 Jahre	1108	963	8,5 (12,14)	1074	976	7,4 (7,66)	1,10 (0,4617) [0,20;2,00] SMD [95%-KI]: 0,11 [0,02;0,20]
≥15 - <20 Jahre	676	597	9,9 (33,3)	682	611	7,5 (7,73)	2,40 (1,3983) [-0,34;5,14]
≥20 Jahre	1261	1116	9,0 (14,98)	1180	1049	9,0 (13,62)	0,00 (0,6147) [-1,20;1,20]
a: Gesamtzahl an Patienten b: Anzahl an Patienten, auf der die Berechnung der Dauer basiert c: lokale Berechnung; nicht adjustiert KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation Dargestellte Population der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation							

Dauer der stationären Behandlung pro Ereignis

Hinsichtlich der Region zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Saxagliptin+SOC für Patienten aus Lateinamerika. Dieser Behandlungsunterschied ist allerdings nicht klinisch relevant. Für die anderen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Für Patienten mit einer Diabetesdauer ≥ 10 - < 15 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Der Behandlungsunterschied ist jedoch nicht klinisch relevant. Für die anderen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.5 Weitere Folgekomplikationen – RCT

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für weitere Folgekomplikationen (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Zeit bis zur ersten Amputation											
D1680C00003 – SP	0,518	0,947	0,616	0,138*	0,991	0,730	0,132*	0,107*	0,738	^b	0,279
D1680C00003 – ZP zVT	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b
Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation											
D1680C00003 – SP	0,186*	0,324	0,683	0,425	0,728	0,963	0,238	0,861	0,869	^b	0,180*
D1680C00003 – ZP zVT	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b
Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis											
D1680C00003 – SP	0,523	0,036**	0,330	0,699	0,453	0,253	0,375	0,820	0,389	0,770	0,820
D1680C00003 – ZP zVT	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b
Zeit bis zur ersten chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation											
D1680C00003 – SP	0,459	0,208	0,481	0,059*	0,144*	0,370	0,425	0,226	0,888	^b	0,871
D1680C00003 – ZP zVT	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b	^b

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut											
D1680C00003 – SP	0,950	0,143*	- ^b	0,063*	0,345	0,970	0,438	0,662	0,337	- ^b	0,740
D1680C00003 – ZP zVT	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b
Zeit bis zur ersten Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert											
D1680C00003 – SP	0,893	0,066*	0,100*	0,914	0,068*	0,921	0,423	0,002**	0,160*	0,267	0,395
D1680C00003 – ZP zVT	0,928	0,355	- ^b	0,286	0,264	0,690	0,272	0,054*	- ^b	- ^b	0,594
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten											
D1680C00003 – SP											
52 Wochen	0,2919	0,3263	- ^c	0,7946	0,5350	0,4850	0,3387	0,0176**	0,3362	- ^c	0,7248
104 Wochen	0,2328	0,6083	- ^c	0,0418**	0,4206	0,2523	0,6446	0,0103**	0,4688	- ^c	0,3190
Behandlungs-ende	0,1843*	0,8553	- ^c	0,0129**	0,3704	0,9816	0,3272	0,0037**	0,8695	- ^c	0,0286**

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
D1680C00003 – ZP zVT											
52 Wochen	0,7099	0,9182	0,7103	0,9813	0,9519	0,9512	0,9748	0,9992	0,9451	0,9185	0,8926
104 Wochen	0,0645*	0,5774	0,9914	0,0027**	0,2237	0,2811	0,5560	0,0199**	0,6696	0,4508	- ^c
Behandlungs- ende	0,0212**	0,8645	0,6675	0,0024**	0,0516*	0,1280*	0,6931	0,0109**	0,7150	0,3825	0,0280**
Anteil an Patienten mit erheblicher Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert											
D1680C00003 – SP											
Normo- zu Mikro-albuminurie											
52 Wochen	0,245	0,006**	0,341	0,086*	0,079*	0,513	0,424	0,311	0,543	0,407	0,674
104 Wochen	0,471	0,347	0,765	0,091*	0,070*	0,675	0,669	0,670	0,502	0,059*	0,915
Behandlungsende	0,681	0,387	0,794	0,209	0,196*	0,818	0,875	0,453	0,677	0,337	0,819
Normo- zu Makro-albuminurie											
52 Wochen	0,914	0,299	0,676	0,203	0,918	0,375	0,164*	0,992	0,266	- ^d	0,982
104 Wochen	0,187*	0,237	0,180*	0,115*	0,916	0,895	0,907	0,885	0,618	0,572	0,740
Behandlungsende	0,819	0,372	0,135*	0,053*	0,255	0,349	0,535	0,834	0,822	0,969	0,525

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risiko-gruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herz-insuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Mikro- zu Normo-albuminurie											
52 Wochen	0,591	0,102*	0,795	0,250	0,089*	0,191*	0,703	0,875	0,797	0,283	0,602
104 Wochen	0,439	0,376	0,274	0,296	0,710	0,689	0,209	0,032**	0,598	0,572	0,328
Behandlungsende	0,473	0,212	0,248	0,253	0,660	0,565	0,202	0,438	0,944	0,635	0,122*
Mikro- zu Makro-albuminurie											
52 Wochen	0,292	0,138*	0,330	0,928	0,090*	0,010**	0,417	0,416	0,352	0,265	0,735
104 Wochen	0,744	0,225	0,972	0,254	0,094*	0,495	0,590	0,658	0,605	0,148*	0,512
Behandlungsende	0,898	0,246	0,448	0,418	0,029**	0,918	0,936	0,414	0,803	0,230	0,327
Makro- zu Normo-albuminurie											
52 Wochen	0,375	0,880	0,217	0,782	0,325	0,723	0,235	0,587	0,600	- ^d	0,988
104 Wochen	0,190*	0,627	0,290	0,705	0,208	0,455	0,525	0,726	0,801	- ^d	0,951
Behandlungsende	0,503	0,344	0,205	0,920	0,862	0,121*	0,812	0,568	0,774	- ^d	0,993

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risiko-gruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herz-insuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Makro- zu Mikro-albuminurie											
52 Wochen	0,853	0,878	0,577	0,276	0,790	0,573	0,216	0,291	0,582	0,830	0,969
104 Wochen	0,711	0,523	0,621	0,595	0,757	0,282	0,717	0,158*	0,260	0,970	0,787
Behandlungsende	0,746	0,117*	0,802	0,831	0,927	0,226	0,899	0,777	0,381	0,970	0,725
D1680C00003 – ZP zVT											
Normo- zu Mikro-albuminurie											
52 Wochen	0,352	0,968	0,986	0,935	0,996	0,165*	0,728	0,955	0,984	- ^d	0,232
104 Wochen	0,293	0,849	0,255	0,380	0,969	0,979	0,810	0,985	0,987	0,988	1,000
Behandlungsende	0,439	0,774	0,228	0,321	0,969	0,979	0,957	0,773	0,988	0,988	1,000
Normo- zu Makro-albuminurie											
52 Wochen	0,998	0,999	- ^d	1,000	0,998	1,000	1,000	1,000	0,999	- ^d	1,000
104 Wochen	0,980	0,966	0,960	1,000	0,978	0,976	0,996	1,000	- ^d	- ^e	0,988
Behandlungsende	0,969	0,968	0,965	1,000	0,980	0,965	0,997	1,000	- ^d	- ^e	0,996

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Mikro- zu Normo-albuminurie											
52 Wochen	0,972	0,972	0,980	0,996	_f	0,543	0,894	1,000	_f	0,985	0,338
104 Wochen	0,977	0,971	0,979	0,998	_f	0,542	0,964	1,000	_f	0,988	0,938
Behandlungsende	0,976	0,970	0,981	0,997	_f	0,405	0,782	1,000	_f	0,985	0,396
Mikro- zu Makro-albuminurie											
52 Wochen	1,000	1,000	1,000	1,000	_f	0,999	0,999	1,000	_f	_d	1,000
104 Wochen	0,974	0,976	0,984	0,996	_f	0,975	0,969	1,000	_f	0,989	0,950
Behandlungsende	0,972	0,976	0,985	0,994	_f	0,974	0,970	1,000	_f	0,984	0,950
Makro- zu Normo-albuminurie											
52 Wochen	0,999	_f	_f	0,999	0,998	0,996	_f	_d	_f	_f	_d
104 Wochen	_d	_f	_f	_d	_d	_d	_f	_d	_f	_f	_d
Behandlungsende	_d	_f	_f	_d	_d	_d	_f	_d	_f	_f	_d

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Makro- zu Mikroalbuminurie											
52 Wochen	0,998	- ^f	- ^f	1,000	1,000	0,999	- ^f	0,997	- ^f	- ^f	0,995
104 Wochen	1,000	- ^f	- ^f	1,000	1,000	1,000	- ^f	0,998	- ^f	- ^f	0,993
Behandlungsende	0,999	- ^f	- ^f	1,000	1,000	0,999	- ^f	0,998	- ^f	- ^f	0,991

a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Model (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm für die Endpunkte Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation, Laserbehandlung der Netzhaut und Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert. Für die mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten wurde der Interaktionstest anhand eines Repeated-Measures Modell berechnet. Für alle anderen Endpunkte: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm.

b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten

c: Keine Berechnung eines p-Wertes anhand des Repeated-Measures-Modells möglich

d: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist

e: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich mittels eines logistischen Regressionsmodells

f: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine Gruppe keine Patienten aufweist

* Hinweis auf Effektmodifikation ($p < 0,2$)

** Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$)

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.

Normoalbuminurie: Albuminurie $< 3,4$ mg/mmol

Mikroalbuminurie: Albuminurie $\geq 3,4$ - $\leq 33,9$ mg/mmol

Makroalbuminurie: Albuminurie $> 33,9$ mg/mmol

Zeit bis zur ersten Amputation

In der Studienpopulation zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Region, die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung und die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation

Für die Studienpopulation zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht und die ethnische Herkunft.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre).

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Zeit bis zur ersten chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation

Für die Studienpopulation zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Region und den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut

In der Studienpopulation ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und die Region.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Zeit bis zur ersten Insulinbehandlung ≥3 Monate

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung. Des Weiteren ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre und <75 Jahre bzw. ≥75 Jahre), den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und die Variable vorhergehende Herzinsuffizienz.

Für die ZP zVT ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung.

Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 104 und zu Behandlungsende einen Beleg für Effektmodifikationen durch die Region. Außerdem ergeben sich zu den drei Beobachtungszeitpunkten (52 Wochen, 104 Wochen und Behandlungsende) Belege für Effektmodifikationen durch die Dauer der Diabeteserkrankungen bei Randomisierung. Des Weiteren zeigt sich zu Behandlungsende ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die ethnische Herkunft.

Zu Behandlungsende liegt für die Studienpopulation ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor.

Zu Woche 104 zeigen sich für die ZP zVT Belege für Effektmodifikationen durch die Region und die Dauer der Diabeteserkrankungen bei Randomisierung. Außerdem ergeben sich zu Behandlungsende Belege für Effektmodifikationen durch das Geschlecht, die Region, die Dauer der Diabeteserkrankung und die ethnische Herkunft.

Die ZP zVT zeigt zu Woche 104 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und zu Behandlungsende ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Veränderung von Normo- zu Mikroalbuminurie

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 52 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Region und den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$). Zu Woche 104 ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Region, HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Zu Behandlungsende zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Die ZP zVT zeigt zu Woche 52 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Veränderung von Normo- zu Makroalbuminurie

Für die Studienpopulation zeigt sich zu Woche 52 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung. Zu Woche 104 zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht, das Alter (< 75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) und die Region. Des Weiteren ergeben sich zu Behandlungsende Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (< 75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) und die Region.

Für die ZP zVT ergeben sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Veränderung von Mikro- zu Normoalbuminurie

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 104 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung.

Für die Studienpopulation ergeben sich zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre), den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung. Des Weiteren zeigt sich zu Behandlungsende ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die ethnische Herkunft.

Für die ZP zVT ergeben sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 52 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und zu Behandlungsende einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Des Weiteren ergeben sich für die Studienpopulation zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$). Zu Woche 104 zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen.

Für die ZP zVT ergeben sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Veränderung von Makro- zu Normoalbuminurie

Für die Studienpopulation zeigt sich zu Woche 104 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und zu Behandlungsende ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Für die ZP zVT ergeben sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Veränderung von Makro- zu Mikroalbuminurie

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 104 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung und zu Behandlungsende einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre).

Für die ZP zVT ergeben sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Zeit bis zur ersten Amputation							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Region							
Nordamerika	2635	19 (0,7)	0,37	2631	21 (0,8)	0,41	0,91 [0,49;1,70]
Lateinamerika	1348	12 (0,9)	0,44	1363	16 (1,2)	0,58	0,77 [0,36;1,62]
Asien / Pazifik	785	7 (0,9)	0,50	768	2 (0,3)	0,14	3,44 [0,83;23,11]
Europa	3512	43 (1,2)	0,59	3450	27 (0,8)	0,38	1,58 [0,98;2,58]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	2437	18 (0,7)	0,36	2358	20 (0,8)	0,41	0,88 [0,46;1,66]
2 zusätzliche Risikofaktoren	4699	44 (0,9)	0,47	4641	40 (0,9)	0,43	1,10 [0,72;1,69]
3 zusätzliche Risikofaktoren	619	11 (1,8)	0,91	706	4 (0,6)	0,28	3,35 [1,14;12,14]
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1975	9 (0,5)	0,22	1941	6 (0,3)	0,15	1,48 [0,53;4,41]
≥5 - <10 Jahre	1957	5 (0,3)	0,13	1968	11 (0,6)	0,28	0,44 [0,14;1,21]
≥10 - <15 Jahre	1764	21 (1,2)	0,59	1736	8 (0,5)	0,23	2,46 [1,13;5,92]
≥15 - <20 Jahre	1027	14 (1,4)	0,68	1084	15 (1,4)	0,69	0,99 [0,47;2,06]
≥20 Jahre	1547	32 (2,1)	1,07	1478	26 (1,8)	0,89	1,18 [0,70;1,99]
Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Geschlecht							
männlich	5512	49 (0,9)	0,45	5525	46 (0,8)	0,42	1,06 [0,71;1,59]
weiblich	2768	11 (0,4)	0,19	2687	18 (0,7)	0,33	0,61 [0,28;1,26]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Ethnische Herkunft							
weiß	6241	43 (0,7)	0,34	6166	56 (0,9)	0,45	0,76 [0,51;1,13]
schwarz oder afro-amerikanisch	278	7 (2,5)	1,31	290	2 (0,7)	0,35	3,50 [0,84;23,48]
asiatisch	896	6 (0,7)	0,37	884	1 (0,1)	0,06	5,83 [1,00 ^d ;110,20]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	11	0 (0,0)	0,00	11	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	18	0 (0,0)	0,00	33	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
multiethnisch	768	4 (0,5)	0,25	758	5 (0,7)	0,32	0,77 [0,19;2,91]
andere	68	0 (0,0)	0,00	70	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	177 (4,4)	2,24	3941	135 (3,4)	1,72	1,29 [1,03;1,61]
≥65 Jahre	4290	224 (5,2)	2,65	4271	235 (5,5)	2,80	0,95 [0,79;1,15]
Zeit bis zur ersten chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
HbA1c-Ausgangswert							
≤7,5%	3854	30 (0,8)	0,38	3802	23 (0,6)	0,30	1,19 [0,69;2,07]
>7,5%	4275	21 (0,5)	0,25	4268	32 (0,7)	0,38	0,67 [0,38;1,17]
Region							
Nordamerika	2635	11 (0,4)	0,21	2631	24 (0,9)	0,47	0,44 [0,21;0,88]
Lateinamerika	1348	11 (0,8)	0,41	1363	12 (0,9)	0,44	0,95 [0,41;2,16]
Asien / Pazifik	785	3 (0,4)	0,21	768	4 (0,5)	0,29	0,66 [0,13;3,03]
Europa	3512	26 (0,7)	0,35	3450	15 (0,4)	0,21	1,60 [0,85;3,10]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	22 (0,6)	0,27	3941	18 (0,5)	0,23	1,21 [0,65;2,28]
≥65 Jahre	4290	10 (0,2)	0,12	4271	3 (0,1)	0,03	3,35 [1,03;14,96]
Region							
Nordamerika	2635	3 (0,1)	0,06	2631	8 (0,3)	0,16	0,38 [0,08;1,31]
Lateinamerika	1348	7 (0,5)	0,26	1363	5 (0,4)	0,18	1,45 [0,46;4,89]
Asien / Pazifik	785	4 (0,5)	0,29	768	1 (0,1)	0,07	4,09 [0,60;79,92]
Europa	3512	18 (0,5)	0,25	3450	7 (0,2)	0,10	2,57 [1,12;6,61]
Zeit bis zur ersten Insulinbehandlung ≥3 Monate							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	2309	180 (7,8)	4,03	2278	298 (13,1)	6,98	0,57 [0,47;0,69]
≥65 Jahre	2548	173 (6,8)	3,47	2570	234 (9,1)	4,76	0,74 [0,61;0,90]
Alter							
<75 Jahre	4126	307 (7,4)	3,82	4085	478 (11,7)	6,19	0,62 [0,54;0,71]
≥75 Jahre	731	46 (6,3)	3,28	763	54 (7,1)	3,70	0,89 [0,60;1,32]
HbA1c-Ausgangswert							
≤7,5%	2754	106 (3,8)	1,91	2790	139 (5,0)	2,50	0,77 [0,59;0,99]
>7,5%	2002	241 (12,0)	6,49	1961	387 (19,7)	11,29	0,58 [0,49;0,68]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1697	79 (4,7)	2,33	1658	108 (6,5)	3,32	0,72 [0,53;0,96]
≥5 - <10 Jahre	1348	74 (5,5)	2,82	1396	166 (11,9)	6,27	0,45 [0,34;0,58]
≥10 - <15 Jahre	903	82 (9,1)	4,70	899	132 (14,7)	8,06	0,59 [0,45;0,78]
≥15 - <20 Jahre	403	40 (9,9)	5,17	434	57 (13,1)	7,02	0,76 [0,50;1,14]
≥20 Jahre	500	78 (15,6)	8,58	457	67 (14,7)	8,10	1,05 [0,76;1,46]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	553	54 (9,8)	5,37	532	61 (11,5)	6,41	0,84 [0,58;1,21]
Nein	4303	299 (6,9)	3,54	4315	471 (10,9)	5,72	0,62 [0,54;0,72]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC			Metformin+Placebo+SOC+SU			
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	671	9 (1,3)	0,65	14	2 (14,3)	8,41	0,08 [0,02;0,51]
≥5 - <10 Jahre	353	10 (2,8)	1,43	13	1 (7,7)	4,15	0,36 [0,07;6,65]
≥10 - <15 Jahre	140	6 (4,3)	2,13	6	2 (33,3)	18,29	0,09 [0,02;0,61]
≥15 - <20 Jahre	60	7 (11,7)	6,17	2	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
≥20 Jahre	73	10 (13,7)	7,73	4	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen c: basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood. d: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 1,00 HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation							

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- effekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Zeit bis zur ersten Amputation

Für die Subgruppenanalysen nach Region zeigt sich in der Studienpopulation in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

In der Studienpopulation ergibt sich für Patienten mit drei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Sowohl für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor bei Randomisierung als auch für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung von ≥ 10 - < 15 Jahre zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die anderen Subgruppenkategorien zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht zeigt sich in der Studienpopulation in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis

Die Studienpopulation zeigt für Patienten < 65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC, für Patienten ≥ 65 Jahre kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zur ersten chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation

Die Studienpopulation zeigt sowohl für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ als auch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Für Patienten aus Nordamerika ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut

Für die Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) zeigt sich in der Studienpopulation für Patienten ≥65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die andere Subgruppe zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Europa ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zur ersten Insulinbehandlung ≥3 Monate

Die Studienpopulation zeigt sowohl für Patienten <65 Jahre als auch für Patienten ≥65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die statistisch signifikanten Schätzer in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt für Patienten <75 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥75 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation ergibt sich sowohl für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% als auch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die statistisch signifikanten Schätzer in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung von <5 Jahre, ≥5 - <10 Jahre und ≥10 - <15 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da die statistisch signifikanten Schätzer in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Patienten aus der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung von <5 Jahren und ≥ 10 - <15 Jahren zeigt sich in der ZP zVT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (sofern eine Berechnung des HR möglich ist). Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungsunterschied
	N	MW ^a	SD	N	MW ^a	SD	MWD ^b (SE) [95%-KI]
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten							
52 Wochen							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1589	0,782	24,4496	1552	2,326	31,8781	-1,54 (1,0154) [-3,53;0,45]
≥5 - <10 Jahre	1586	0,697	58,2839	1549	1,369	37,6323	-0,67 (1,7482) [-4,10;2,75]
≥10 - <15 Jahre	1376	1,350	54,6312	1360	3,089	99,5813	-1,74 (3,0758) [-7,77;4,29]
≥15 - <20 Jahre	823	-3,336	71,8792	852	7,906	70,2457	-11,24 (3,4741) [-18,05;-4,43] SMD [95%-KI]: -0,16 [-0,25;-0,06]
≥20 Jahre	1202	-5,241	59,2551	1110	2,065	71,2135	-7,31 (2,7368) [-12,67;-1,94] SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,19;-0,03]
104 Wochen							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Region							
Nordamerika	1544	6,048	63,0511	1477	5,026	51,9069	1,02 (2,0974) [-3,09;5,13]
Lateinamerika	1022	4,693	71,3008	1046	12,589	92,5910	-7,90 (3,6291) [-15,01;-0,78] SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,18;-0,01]
Asien / Pazifik	548	4,982	67,5979	543	6,505	87,9081	-1,52 (4,7508) [-10,83;7,79]
Europa	2618	1,441	41,7132	2476	6,669	53,3978	-5,23 (1,3477) [-7,87;-2,59] SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,16;-0,05]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SD	N	MW ^a	SD	MWD ^b (SE) [95%-KI]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1410	4,405	37,0706	1342	3,474	31,2143	0,93 (1,3041) [-1,62;3,49]
≥5 - <10 Jahre	1375	2,735	35,4734	1343	9,435	64,0564	-6,70 (1,9926) [-10,61;-2,79] SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,21;-0,05]
≥10 - <15 Jahre	1213	4,599	61,6355	1171	6,007	77,1792	-1,41 (2,8668) [-7,03;4,21]
≥15 - <20 Jahre	725	6,510	81,6368	714	7,665	57,6440	-1,16 (3,7211) [-8,45;6,14]
≥20 Jahre	1008	0,358	72,4575	971	11,116	90,9623	-10,76 (3,7054) [-18,02;-3,50] SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,22;-0,04]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+ SOC			Metformin+Placebo+SOC+ SU			
Geschlecht							
männlich	672	1,866	25,6474	18	15,089	45,0868	-13,22 (10,6730) [-34,14;7,70]
weiblich	279	2,088	25,5575	8	-2,325	7,8416	4,41 (3,1666) [-1,79;10,62]
Region							
Nordamerika	233	3,916	34,2807	8	-0,938	5,0526	4,85 (2,8696) [-0,77;10,48]
Lateinamerika	213	1,689	32,1394	7	33,429	70,7695	-31,74 (26,8389) [-84,34;20,86]
Asien / Pazifik	42	-1,869	21,7932	2	2,150	4,0305	-4,02 (4,4080) [-12,66;4,62]
Europa	463	1,389	15,4447	9	2,467	11,1324	-1,08 (3,7796) [-8,49;6,33]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SD	N	MW ^a	SD	MWD ^b (SE) [95%-KI]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	501	2,092	26,4955	9	0,256	1,7444	1,84 (1,3188) [-0,75;4,42]
≥5 - <10 Jahre	256	2,619	22,0456	9	29,289	62,1512	-26,67 (20,7628) [-67,36;14,02]
≥10 - <15 Jahre	100	-0,548	8,2200	3	-2,633	11,0871	2,08 (6,4537) [-10,56;14,73]
≥15 - <20 Jahre	44	-1,475	31,7810	2	-6,900	8,6267	5,43 (7,7566) [-9,78;20,63]
≥20 Jahre	50	4,755	44,3213	3	2,933	3,1565	1,82 (6,5275) [-10,97;14,62]
Behandlungsende							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Geschlecht							
männlich	3929	3,415	54,3234	3819	6,140	62,4178	-2,72 (1,3309) [-5,33;-0,12] SMD [95%-KI]: -0,05 [-0,09;0,00]
weiblich	1909	0,644	55,3101	1819	7,073	79,3350	-6,43 (2,2500) [-10,84;-2,02] SMD [95%-KI]: -0,09 [-0,16;-0,03]
Region							
Nordamerika	1646	5,799	60,1939	1583	4,976	52,0214	0,82 (1,9776) [-3,05;4,70]
Lateinamerika	998	0,956	66,0240	1017	9,818	89,2391	-8,86 (3,4926) [-15,71;-2,02] SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,20;-0,03]
Asien / Pazifik	641	4,388	65,4123	622	6,594	85,0850	-2,21 (4,2795) [-10,59;6,18]
Europa	2553	0,523	41,3387	2416	5,940	62,5042	-5,42 (1,5121) [-8,38;-2,45] SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,16;-0,05]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SD	N	MW ^a	SD	MWD ^b (SE) [95%-KI]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1449	3,691	36,2028	1362	2,419	23,1451	1,27 (1,1392) [-0,96;3,50] -7,70 (2,2474) [-12,10;-3,30] SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,21;-0,06]
≥5 - <10 Jahre	1408	1,874	30,4626	1368	9,574	77,5109	-1,26 (2,7651) [-6,68;4,16]
≥10 - <15 Jahre	1229	3,543	63,0860	1191	4,807	72,4522	-3,32 (3,7051) [-10,58;3,94]
≥15 - <20 Jahre	725	3,610	79,1456	739	6,930	61,3168	-9,60 (3,6450) [-16,74;-2,45] SMD [95%-KI]: -0,12 [-0,21;-0,03]
≥20 Jahre	1025	-0,307	68,4630	977	9,288	92,2641	
Ethnische Herkunft							
weiß	4342	1,938	49,6685	4145	5,519	60,5294	-3,58 (1,2050) [-5,94;-1,22] SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,11;-0,02]
schwarz oder afro- amerikanisch	175	6,456	59,3188	172	6,888	66,3885	-0,43 (6,7625) [-13,69;12,82]
asiatisch	701	4,860	64,5378	677	6,712	83,1967	-1,85 (4,0207) [-9,73;6,03]
Ureinwohner Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln	5	45,500	96,1545	7	-1,143	4,1816	46,64 (43,0306) [-37,70;130,98]
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	10	-19,64	53,2014	20	9,729	95,5794	-29,37 (27,1994) [-82,68;23,94]
multiethnisch	556	4,191	67,2941	570	11,166	85,3789	-6,98 (4,5753) [-15,94;1,99]
andere	49	-13,55	110,813 1	47	24,646	171,2465	-38,20 (29,5727) [-96,16;19,77]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SD	N	MW ^a	SD	MWD ^b (SE) [95%-KI]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+ SOC			Metformin+Placebo+SOC+ SU			
Geschlecht							
männlich	676	0,878	23,6772	18	14,472	45,3315	-13,59 (10,7235) [-34,61;7,42]
weiblich	285	0,760	19,1375	9	-6,577	17,8372	7,34 (6,0528) [-4,53;19,20]
Region							
Nordamerika	258	3,262	32,4001	9	-0,054	2,6023	3,32 (2,1957) [-0,99;7,62]
Lateinamerika	206	-0,387	24,0505	7	30,929	72,0981	-31,32 (27,3020) [-84,83;22,19]
Asien / Pazifik	46	-2,089	20,6004	2	2,150	4,0305	-4,24 (4,1651) [-12,40;3,92]
Europa	451	0,321	12,7037	9	-2,111	21,3129	2,43 (7,1294) [-11,54;16,41]
HbA1c- Ausgangswert							
≤7,5%	683	0,655	12,1859	8	-5,713	19,3852	6,37 (6,8695) [-7,10;19,83]
>7,5%	273	1,239	37,4088	19	13,001	44,4321	-11,76 (10,4418) [-32,23;8,70]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung							
Kardiovaskuläre Erkrankung	676	0,767	14,0131	19	11,811	43,7496	-11,04 (10,0513) [-30,74;8,66]
Multiple Risikofaktoren	285	1,024	35,0987	8	-2,888	25,2669	3,91 (9,1719) [-14,06;21,89]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	509	1,196	25,0264	9	-0,233	1,5427	1,43 (1,2227) [-0,97;3,83]
≥5 - <10 Jahre	262	1,371	13,4129	10	25,721	59,6851	-24,35 (18,8923) [-61,38;12,68]
≥10 - <15 Jahre	94	-0,858	8,4044	3	-18,57	30,2063	17,71 (17,4611) [-16,51;51,94]
≥15 - <20 Jahre	46	-1,248	31,1009	2	-3,450	3,7477	2,20 (5,2962) [-8,18;12,58]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SD	N	MW ^a	SD	MWD ^b (SE) [95%-KI]
≥20 Jahre	50	-0,395	36,8446	3	2,933	3,1565	-3,33 (5,5201) [-14,15;7,49]
Ethnische Herkunft							
weiß	749	1,659	21,9211	19	-1,278	14,3542	2,94 (3,3891) [-3,71;9,58]
schwarz oder afro-amerikanisch	25	-3,678	22,6185	-	-	-	Nicht berechenbar
asiatisch	56	-0,757	21,0594	1	5,000	-	Nicht berechenbar
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1	-2,1	-	-	-	-	Nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	6	-29,88	64,0073	1	0,700	-	Nicht berechenbar
multiethnisch	117	-1,032	22,4693	6	36,650	77,2191	-37,68 (31,5929) [-99,60;24,24]
andere	7	0,660	2,2751	-	-	-	Nicht berechenbar
a: bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert b: lokale Berechnung; nicht adjustiert HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.							

Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten

Studienpopulation

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 52 für Patienten mit einer Dauer ihrer Diabeteserkrankung von ≥15 - <20 Jahre und ≥20 Jahre bei Randomisierung einen statistisch signifikanten jedoch nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich zu Woche 104 für Patienten aus Lateinamerika und Europa ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung von ≥ 5 - < 10 Jahre und ≥ 20 Jahre bei Randomisierung ergibt sich zu Woche 104 ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende ergibt sich in der Studienpopulation sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Lateinamerika und Europa zeigt sich zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung von ≥ 5 - < 10 Jahre und ≥ 20 Jahre bei Randomisierung ergibt sich zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für weiße Patienten ergibt sich zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

ZP zVT

Die ZP zVT zeigt zu Woche 104 für die Variablen Geschlecht, Region und Dauer der Diabeteserkrankung in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigt sich für die Variablen Geschlecht, Region, HbA1c- Ausgangswert, Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung, Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung und ethnische Herkunft in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Änderung der Albuminurie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Veränderung der Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie^a					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	2064	203 (9,8)	2059	284 (13,8)	0,68 [0,56;0,83]
≥65 Jahre	2060	261 (12,7)	1999	255 (12,8)	0,99 [0,82;1,19]
Region					
Nordamerika	1269	160 (12,6)	1250	152 (12,2)	1,04 [0,82;1,32]
Lateinamerika	632	66 (10,4)	648	76 (11,7)	0,88 [0,62;1,24]
Asien / Pazifik	343	37 (10,8)	377	60 (15,9)	0,64 [0,41;0,99]
Europa	1880	201 (10,7)	1783	251 (14,1)	0,73 [0,60;0,89]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	2193	219 (10,0)	2190	231 (10,5)	0,94 [0,77;1,14]
>7,5%	1913	244 (12,8)	1856	306 (16,5)	0,74 [0,62;0,89]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	567	56 (9,9)	19	1 (5,3)	1,97 [0,26;15,06]
Multiple Risikofaktoren	246	17 (6,9)	4	1 (25,0)	0,22 [0,02;2,26]
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Region					
Nordamerika	1023	202 (19,7)	989	174 (17,6)	1,15 [0,92;1,44]
Lateinamerika	590	91 (15,4)	595	111 (18,7)	0,80 [0,59;1,08]
Asien / Pazifik	278	50 (18,0)	308	69 (22,4)	0,76 [0,51;1,14]
Europa	1769	297 (16,8)	1659	320 (19,3)	0,84 [0,71;1,01]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
HbA1c- Ausgangswert					
≤7,5%	1963	327 (16,7)	1938	320 (16,5)	1,01 [0,85;1,20]
>7,5%	1683	310 (18,4)	1600	349 (21,8)	0,81 [0,68;0,96]
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	3598	635 (17,6)	3486	660 (18,9)	0,92 [0,81;1,04]
Nein	62	5 (8,1)	65	14 (21,5)	0,32 [0,11;0,95]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
HbA1c- Ausgangswert					
≤7,5%	2004	272 (13,6)	1987	288 (14,5)	0,93 [0,77;1,11]
>7,5%	1723	280 (16,3)	1640	325 (19,8)	0,79 [0,66;0,94]
Veränderung der Normoalbuminurie zu Makroalbuminurie^a					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	1288	7 (0,5)	1277	11 (0,9)	0,63 [0,24;1,63]
2 zusätzliche Risikofaktoren	2316	18 (0,8)	2202	8 (0,4)	2,15 [0,93;4,95]
3 zusätzliche Risikofaktoren	262	0 (0,0)	315	4 (1,3)	0,13 [0,01;2,46] ^{c,d}
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	2433	25 (1,0)	2345	18 (0,8)	1,34 [0,73;2,47]
weiblich	1227	14 (1,1)	1206	19 (1,6)	0,72 [0,36;1,44]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Alter					
<75 Jahre	3217	36 (1,1)	3176	31 (1,0)	1,15 [0,71;1,86]
≥75 Jahre	443	3 (0,7)	375	6 (1,6)	0,42 [0,10;1,69]
Region					
Nordamerika	1023	13 (1,3)	989	6 (0,6)	2,11 [0,80;5,57]
Lateinamerika	590	4 (0,7)	595	11 (1,8)	0,36 [0,11;1,14]
Asien / Pazifik	278	2 (0,7)	308	4 (1,3)	0,55 [0,10;3,03]
Europa	1769	20 (1,1)	1659	16 (1,0)	1,17 [0,61;2,27]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<75 Jahre	3280	32 (1,0)	3252	24 (0,7)	1,33 [0,78;2,25]
≥75 Jahre	463	4 (0,9)	389	7 (1,8)	0,48 [0,14;1,64]
Region					
Nordamerika	1102	13 (1,2)	1074	4 (0,4)	3,19 [1,04;9,82]
Lateinamerika	580	3 (0,5)	576	10 (1,7)	0,29 [0,08;1,08]
Asien / Pazifik	332	3 (0,9)	359	4 (1,1)	0,81 [0,18;3,64]
Europa	1729	17 (1,0)	1632	13 (0,8)	1,24 [0,60;2,55]
Veränderung der Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie^b					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	799	231 (28,9)	804	209 (26,0)	1,16 [0,93;1,44]
≥65 Jahre	1002	337 (33,6)	949	242 (25,5)	1,48 [1,22;1,80]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	749	271 (36,2)	675	183 (27,1)	1,52 [1,22;1,91]
>7,5%	1044	293 (28,1)	1073	267 (24,9)	1,18 [0,97;1,43]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	1433	431 (30,1)	1405	357 (25,4)	1,26 [1,07;1,49]
Multiple Risikofaktoren	368	137 (37,2)	348	94 (27,0)	1,60 [1,17;2,20]
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	296	70 (23,6)	300	78 (26,0)	0,88 [0,61;1,28]
≥5 - <10 Jahre	356	107 (30,1)	356	75 (21,1)	1,61 [1,14;2,26]
≥10 - <15 Jahre	345	98 (28,4)	329	55 (16,7)	1,98 [1,36;2,87]
≥15 - <20 Jahre	209	48 (23,0)	208	43 (20,7)	1,14 [0,72;1,82]
≥20 Jahre	330	73 (22,1)	299	52 (17,4)	1,35 [0,91;2,01]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Ethnische Herkunft					
weiß	1109	334 (30,1)	1070	264 (24,7)	1,32 [1,09;1,59]
schwarz oder afro-amerikanisch	39	9 (23,1)	43	10 (23,3)	0,99 [0,35;2,77]
asiatisch	234	53 (22,6)	209	50 (23,9)	0,93 [0,60;1,45]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	2	0 (0,0)	3	0 (0,0)	nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	4	0 (0,0)	4	2 (50,0)	0,11 [0,00;3,35] ^{c,d}
multiethnisch	155	51 (32,9)	162	25 (15,4)	2,69 [1,56;4,62]
andere	18	4 (22,2)	14	1 (7,1)	3,71 [0,37;37,70]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Veränderung der Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie^a					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	799	77 (9,6)	804	90 (11,2)	0,85 [0,61;1,17]
≥65 Jahre	1002	69 (6,9)	949	104 (11,0)	0,60 [0,44;0,83]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	749	40 (5,3)	675	65 (9,6)	0,53 [0,35;0,80]
>7,5%	1044	104 (10,0)	1073	129 (12,0)	0,81 [0,62;1,06]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	1433	129 (9,0)	1405	152 (10,8)	0,82 [0,64;1,04]
Multiple Risikofaktoren	368	17 (4,6)	348	42 (12,1)	0,35 [0,20;0,63]
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	645	60 (9,3)	582	97 (16,7)	0,51 [0,36;0,72]
>7,5%	884	129 (14,6)	904	170 (18,8)	0,74 [0,57;0,95]
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	1508	189 (12,5)	1471	261 (17,7)	0,66 [0,54;0,81]
Nein	29	2 (6,9)	21	6 (28,6)	0,19 [0,03;1,03]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	652	55 (8,4)	585	94 (16,1)	0,48 [0,34;0,69]
>7,5%	901	124 (13,8)	916	155 (16,9)	0,78 [0,61;1,01]
Veränderung der Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie^b					
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	362	9 (2,5)	348	3 (0,9)	2,93 [0,79;10,92]
weiblich	173	9 (5,2)	151	8 (5,3)	0,98 [0,37;2,61]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	438	19 (4,3)	404	9 (2,2)	1,99 [0,89;4,45]
Multiple Risikofaktoren	96	4 (4,2)	88	6 (6,8)	0,59 [0,16;2,18]
Veränderung der Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie^b					
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	54	15 (27,8)	48	15 (31,3)	0,85 [0,36;1,99]
≥5 - <10 Jahre	98	30 (30,6)	87	13 (14,9)	2,51 [1,21;5,21]
≥10 - <15 Jahre	126	33 (26,2)	118	27 (22,9)	1,20 [0,67;2,15]
≥15 - <20 Jahre	96	15 (15,6)	101	21 (20,8)	0,71 [0,34;1,47]
≥20 Jahre	161	45 (28,0)	145	35 (24,1)	1,22 [0,73;2,04]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	281	63 (22,4)	254	57 (22,4)	1,00 [0,66;1,50]
≥65 Jahre	253	85 (33,6)	238	58 (24,4)	1,57 [1,06;2,33]
a: OR <1 zugunsten von Saxagliptin b: OR >1 zugunsten von Saxagliptin c: lokale Berechnung; nicht adjustiert d: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die lokale Berechnung des OR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur). HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben. Normoalbuminurie: Albuminurie <3,4 mg/mmol Mikroalbuminurie: Albuminurie ≥3,4 - ≤33,9 mg/mmol Makroalbuminurie: Albuminurie >33,9 mg/mmol					

Veränderung von Normo- zu Mikroalbuminurie

Studienpopulation

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 für Patienten <65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Asien / Pazifik und für Patienten aus Europa zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da die statistisch signifikanten Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-

Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 104 bezüglich der Region in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ zeigt sich zu Woche 104 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Patienten ohne Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen zu Woche 104 in der Studienpopulation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit Medikamenten gegen kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigt sich in der Studienpopulation für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

ZP zVT

Zu Woche 52 zeigen sich für die Variable kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft

Veränderung von Normo- zu Makroalbuminurie

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 bezüglich der Subgruppenanalyse nach der Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Zu Woche 104 zeigt sich in der Studienpopulation hinsichtlich der Variablen Geschlecht, Alter und Region in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigt sich in der Studienpopulation sowohl für Patienten < 75 Jahre als auch für Patienten ≥ 75 Jahre keine statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Für Patienten aus Nordamerika zeigt sich in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die

Patienten der anderen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikante Unterschiede. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung von Mikro- zu Normoalbuminurie

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 für Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Sowohl für Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung bei Randomisierung als auch für Patienten mit multiplen Risikofaktoren bei Randomisierung zeigt sich in der Studienpopulation zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 104 für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung von $\geq 5 - < 10$ Jahre und $\geq 10 - < 15$ Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für weiße und multiethnische Patienten ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie

In der Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 für Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit multiplen Risikofaktoren bei Randomisierung zeigt sich in der Studienpopulation zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung bei Randomisierung ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich zu Woche 104 sowohl für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ als auch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Medikamenten gegen kardiovaskuläre Erkrankungen ergibt sich in der Studienpopulation zu Woche 104 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ohne Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich zu Behandlungsende in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung von Makro- zu Normoalbuminurie

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 104 bezüglich der Subgruppenanalyse nach Geschlecht in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Zu Behandlungsende zeigt sich in der Studienpopulation hinsichtlich der Variable kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Veränderung von Makro- zu Mikroalbuminurie

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 104 für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung ≥ 5 - < 10 Jahre bei Randomisierung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Behandlungsende für Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.6 Gewichtsveränderung – RCT

Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7% / >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Gewichtszunahme >5%							
D1680C00001							
52 Wochen	0,449	0,544	0,866	0,422	0,346	0,603	0,345
104 Wochen	0,931	0,273	0,688	0,104*	0,530	0,835	0,484
Gewichtsreduktion >5%							
D1680C00001							
52 Wochen	0,791	0,348	0,529	0,692	0,861	0,247	0,564
104 Wochen	0,662	0,766	0,520	0,531	0,396	0,084*	0,982
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm							
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)							
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)							
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin							

Gewichtszunahme

Zu Woche 104 zeigt sich für die Gewichtszunahme ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Variable Länder.

Gewichtsreduktion

Für die Gewichtsreduktion gibt es zu Woche 104 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Variable Frauen nach Alter (≤50 Jahre bzw. >50 Jahre).

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Gewichtszunahme >5%					
104 Wochen					
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
Länder					
Finnland	20	4 (20,0)	16	5 (31,3)	0,55 [0,12;2,52]
Deutschland	51	1 (2,0)	48	14 (29,2)	0,05 [0,01;0,39]
Ungarn	53	6 (11,3)	54	19 (35,2)	0,24 [0,09;0,65]
Indien	39	2 (5,1)	39	8 (20,5)	0,21 [0,04;1,06]
Südkorea	21	5 (23,8)	17	4 (23,5)	1,02 [0,23;4,57]
Niederlande	26	0 (0,0)	16	4 (25,0)	nicht berechenbar
Norwegen	37	1 (2,7)	40	17 (42,5)	0,04 [0,00;0,30]
Russland	89	11 (12,4)	115	21 (18,3)	0,63 [0,29;1,39]
Slovakei	24	5 (20,8)	28	13 (46,4)	0,30 [0,09;1,04]
Vereinigtes Königreich	55	5 (9,1)	46	19 (41,3)	0,14 [0,05;0,42]
Vietnam	8	1 (12,5)	6	3 (50,0)	0,14 [0,01;2,00]
Gewichtsreduktion >5%					
104 Wochen					
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
Frauen nach Alter					
≤50 Jahre	103	25 (24,3)	97	14 (14,4)	1,90 [0,92;3,92]
>50 Jahre	320	101 (31,6)	328	34 (10,4)	3,99 [2,60;6,11]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Gewichtszunahme

Für Patienten aus Deutschland, Ungarn, Norwegen und UK ergibt sich hinsichtlich der Gewichtszunahme (>5%) zu Woche 104 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen und sich für die anderen Subgruppenkategorien keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gewichtsreduktion

Bezüglich der Gewichtsreduktion (>5%) ergibt sich für Patientinnen über 50 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patientinnen, die ≤50 Jahre sind zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680L00002)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männ- lich / weiblich)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤8% / >8%)	BMI (<25 kg/m ² / 25 - <30 kg/m ² / ≥30 kg/m ²)	Dauer der Diabetes- erkrankung	Ausgangs- wert HOMA
Gewichtszunahme >5%							
D1680L00002							
52 Wochen	0,525	0,573	0,944	0,179*	0,430	0,675	0,800
Gewichtsreduktion >5%							
D1680L00002							
52 Wochen	0,477	0,105*	0,999	0,974	0,276	0,379	0,974
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm							
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)							
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)							
BMI: Body mass index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment							

Gewichtszunahme

Hinsichtlich der Gewichtszunahme (>5%) zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤8% bzw. >8%).

Gewichtsreduktion

Bezüglich der Gewichtsreduktion (<5%) ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre).

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Gewichtszunahme >5%					
52 Wochen					
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid		
HbA1c-Ausgangswert					
>8%	69	1 (1,4)	71	9 (12,7)	0,10 [0,01;0,82]
≤8%	285	11 (3,9)	277	22 (7,9)	0,47 [0,22;0,98]
Gewichtsreduktion >5%					
52 Wochen					
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid		
Alter					
<75 Jahre	213	18 (8,5)	212	4 (1,9)	4,80 [1,60;14,43]
≥75 Jahre	141	10 (7,1)	136	7 (5,1)	1,41 [0,52;3,81]
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Gewichtszunahme

Sowohl für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >8% als auch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤8% ergibt sich hinsichtlich der Gewichtszunahme (>5%) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gewichtsreduktion

Bezüglich der Gewichtsreduktion (>5%) ergibt sich für Patienten <75 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten, die ≥75 Jahre sind zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-104: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Gewichtszunahme >5%											
D1680C00003 – SP											
52 Wochen	0,908	0,807	0,004**	0,458	0,259	0,456	0,421	0,640	0,670	0,704	0,913
104 Wochen	0,766	0,522	0,189*	0,344	0,987	0,181*	0,007**	0,712	0,362	0,810	0,295
Behandlungs-ende	0,944	0,917	0,137*	0,131*	0,122*	0,818	0,094*	0,530	0,852	0,796	0,784
D1680C00003 – ZP zVT											
52 Wochen	0,951	0,265	0,423	0,662	0,876	0,979	0,999	0,902	0,985	0,987	0,999
104 Wochen	0,974	0,793	0,984	0,952	0,419	0,671	0,999	0,997	- ^b	0,989	0,999
Behandlungs-ende	0,975	0,878	0,979	0,959	0,972	0,978	0,811	0,900	0,984	0,982	0,386
Gewichtsreduktion >5%											
D1680C00003 – SP											
52 Wochen	0,321	0,029**	0,151*	0,666	0,118*	0,662	0,539	0,640	0,030**	0,128*	0,147*
104 Wochen	0,363	0,251	0,254	0,621	0,086*	0,416	0,799	0,932	0,051*	0,805	0,674
Behandlungs-ende	0,188*	0,125*	0,732	0,096*	0,026**	0,947	0,028**	0,882	0,224	0,463	0,132*

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
D1680C00003 – ZP zVT											
52 Wochen	0,894	0,965	0,985	0,942	0,974	0,979	0,352	0,991	0,984	0,988	0,999
104 Wochen	0,250	0,491	0,980	0,746	0,852	0,513	0,862	0,858	- ^b	0,377	0,858
Behandlungsende	0,710	0,231	0,063*	0,876	0,535	0,445	0,939	0,441	0,980	0,409	1,000
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine Gruppe keine Patienten aufweist * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.											

Gewichtszunahme

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 52 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) und zu Woche 104 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung. Des Weiteren ergeben sich zu Woche 104 Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) und die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung. Zu Behandlungsende zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre), die Region, den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung.

Für die ZP zVT ergeben sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Gewichtsreduktion

In der Studienpopulation ergeben sich zu Woche 52 Belege für Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und die Variable vorhergehende Herzinsuffizienz. Zu Behandlungsende zeigen sich Belege für Effektmodifikationen durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung. Des Weiteren zeigen sich zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<75 Jahre / ≥ 75 Jahre), den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$), die Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und die ethnische Herkunft. Zu Woche 104 ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und die Variable vorhergehende Herzinsuffizienz. Zu Behandlungsende zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht, das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre), die Region und die ethnische Herkunft.

Für die ZP zVT zeigt sich zu Behandlungsende ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre).

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Gewichtszunahme (>5%)					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<75 Jahre	6081	687 (11,3)	5944	669 (11,3)	1,00 [0,90;1,12]
≥75 Jahre	939	92 (9,8)	924	55 (6,0)	1,72 [1,21;2,43]
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<75 Jahre	2903	384 (13,2)	2765	358 (12,9)	1,02 [0,88;1,20]
≥75 Jahre	430	37 (8,6)	418	25 (6,0)	1,48 [0,87;2,50]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	1914	264 (13,8)	1797	220 (12,2)	1,15 [0,95;1,39]
Multiple Risikofaktoren	1419	157 (11,1)	1386	163 (11,8)	0,93 [0,74;1,18]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	1106	143 (12,9)	1051	122 (11,6)	1,13 [0,87;1,46]
2 zusätzliche Risikofaktoren	1794	210 (11,7)	1683	215 (12,8)	0,91 [0,74;1,11]
3 zusätzliche Risikofaktoren	241	44 (18,3)	262	24 (9,2)	2,21 [1,30;3,77]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<75 Jahre	5590	822 (14,7)	5458	822 (15,1)	0,97 [0,88;1,08]
≥75 Jahre	848	97 (11,4)	793	74 (9,3)	1,25 [0,91;1,73]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	1895	250 (13,2)	1851	277 (15,0)	0,86 [0,72;1,04]
Lateinamerika	1046	215 (20,6)	1072	188 (17,5)	1,22 [0,98;1,51]
Asien / Pazifik	664	90 (13,6)	651	91 (14,0)	0,96 [0,71;1,32]
Europa	2833	364 (12,8)	2677	340 (12,7)	1,01 [0,87;1,19]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3086	394 (12,8)	2987	412 (13,8)	0,91 [0,79;1,06]
>7,5%	3247	516 (15,9)	3157	473 (15,0)	1,07 [0,94;1,23]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	1903	273 (14,3)	1804	269 (14,9)	0,96 [0,80;1,15]
2 zusätzliche Risikofaktoren	3665	491 (13,4)	3543	500 (14,1)	0,94 [0,82;1,08]
3 zusätzliche Risikofaktoren	462	84 (18,2)	515	70 (13,6)	1,41 [1,00 ^a ;2,00]
Gewichtsreduktion (>5%)					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	3403	338 (9,9)	3367	298 (8,9)	1,14 [0,96;1,34]
≥65 Jahre	3617	342 (9,5)	3501	370 (10,6)	0,88 [0,76;1,03]
Alter					
<75 Jahre	6081	578 (9,5)	5944	549 (9,2)	1,03 [0,91;1,17]
≥75 Jahre	939	102 (10,9)	924	119 (12,9)	0,82 [0,62;1,09]
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3341	347 (10,4)	3237	314 (9,7)	1,08 [0,92;1,27]
>7,5%	3561	318 (8,9)	3523	346 (9,8)	0,90 [0,77;1,06]
Vorhergehende Herzinsuffizienz					
Ja	864	112 (13,0)	819	81 (9,9)	1,36 [1,00^b;1,84]
Nein	6156	568 (9,2)	6049	587 (9,7)	0,95 [0,84;1,07]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	6909	667 (9,7)	6751	661 (9,8)	0,98 [0,88;1,10]
Nein	111	13 (11,7)	117	7 (6,0)	2,08 [0,80;5,44]
Ethnische Herkunft					
weiß	5280	511 (9,7)	5127	526 (10,3)	0,94 [0,82;1,07]
schwarz oder afro-amerikanisch	217	33 (15,2)	219	19 (8,7)	1,89 [1,04;3,44]
asiatisch	793	66 (8,3)	780	58 (7,4)	1,13 [0,78;1,63]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	7	4 (57,1)	10	1 (10,0)	12,00 [0,94;153,89]
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	12	1 (8,3)	30	2 (6,7)	1,27 [0,10;15,50]
multiethnisch	656	61 (9,3)	642	57 (8,9)	1,05 [0,72;1,54]
andere	55	4 (7,3)	60	5 (8,3)	0,86 [0,22;3,39]
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	1733	287 (16,6)	1627	262 (16,1)	1,03 [0,86;1,24]
>7,5%	1540	212 (13,8)	1491	244 (16,4)	0,82 [0,67;1,00^a]
Vorhergehende Herzinsuffizienz					
Ja	347	65 (18,7)	336	48 (14,3)	1,38 [0,92;2,08]
Nein	2986	447 (15,0)	2847	466 (16,4)	0,90 [0,78;1,04]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	4327	567 (13,1)	4235	585 (13,8)	0,94 [0,83;1,07]
weiblich	2111	356 (16,9)	2016	399 (19,8)	0,82 [0,70;0,96]
Alter					
<65 Jahre	3152	424 (13,5)	3105	428 (13,8)	0,97 [0,84;1,12]
≥65 Jahre	3286	499 (15,2)	3146	556 (17,7)	0,83 [0,73;0,95]
Region					
Nordamerika	1895	346 (18,3)	1851	350 (18,9)	0,96 [0,81;1,13]
Lateinamerika	1046	127 (12,1)	1072	182 (17,0)	0,68 [0,53;0,86]
Asien / Pazifik	664	67 (10,1)	651	65 (10,0)	1,01 [0,71;1,45]
Europa	2833	383 (13,5)	2677	387 (14,5)	0,93 [0,79;1,08]
HbA1c- Ausgangswert					
≤7,5%	3086	477 (15,5)	2987	462 (15,5)	1,00 [0,87;1,15]
>7,5%	3247	427 (13,2)	3157	503 (15,9)	0,80 [0,69;0,92]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	1903	275 (14,5)	1804	276 (15,3)	0,94 [0,78;1,12]
2 zusätzliche Risikofaktoren	3665	503 (13,7)	3543	561 (15,8)	0,85 [0,74;0,96]
3 zusätzliche Risikofaktoren	462	85 (18,4)	515	72 (14,0)	1,39 [0,98;1,95]
Ethnische Herkunft					
weiß	4826	714 (14,8)	4637	752 (16,2)	0,90 [0,80;1,00 ^b]
schwarz oder afro- amerikanisch	200	46 (23,0)	196	38 (19,4)	1,24 [0,77;2,01]
asiatisch	756	79 (10,4)	736	80 (10,9)	0,96 [0,69;1,33]
Ureinwohner Hawaii oder anderer pazifischer Inseln	6	2 (33,3)	8	1 (12,5)	3,50 [0,24;51,90]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	12	1 (8,3)	25	2 (8,0)	1,05 [0,09;12,81]
multiethnisch	587	79 (13,5)	597	98 (16,4)	0,79 [0,57;1,09]
andere	51	2 (3,9)	52	13 (25,0)	0,12 [0,03;0,58]
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+ SOC		Metformin+Placebo+SOC+ SU		
Alter					
<75 Jahre	956	139 (14,5)	28	3 (10,7)	1,42 [0,42;4,76]
≥75 Jahre	109	19 (17,4)	3	2 (66,7)	0,11 [0,01;1,22]
a: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 1,00 b: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 1,00 HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff- Behandlung dazubekommen haben.					

Gewichtszunahme

In der Studienpopulation zeigt sich zu Woche 52 für Patienten ≥75 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten <75 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Variablen Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre) und kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung zeigt sich zu Woche 104 in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

Zu Woche 104 ergibt sich in der Studienpopulation für Patienten mit drei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem oder zwei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigt sich in der Studienpopulation für die Variablen Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre), Region, HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und Anzahl der

Risikofaktoren bei Randomisierung in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

Gewichtsreduktion (>5%)

Studienpopulation

In der Studienpopulation zeigt sich zu Woche 52 für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für schwarze oder afroamerikanische Patienten ergibt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Variablen Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre und <75 Jahre bzw. ≥75 Jahre), HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen zeigt sich in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

Zu Woche 104 zeigt sich in der Studienpopulation für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit und ohne vorhergehende Herzinsuffizienz zeigt sich zu Woche 104 in der Studienpopulation in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Zu Behandlungsende liegt in der Studienpopulation für weibliche Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC vor. Für männliche Patienten ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre ergibt sich in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten <65 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Patienten aus Lateinamerika zeigen in der Studienpopulation zu Behandlungsende einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Regionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ zeigt sich in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsnachteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ kann kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung liegt in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC vor. Für Patienten mit einem oder drei zusätzlichen Risikofaktoren zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigt sich in der Studienpopulation für Patienten anderer ethnischer Herkunft ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen können keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede nachgewiesen werden. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

ZP zVT

Für Patienten <75 Jahre und für Patienten ≥ 75 Jahre zeigt sich zu Behandlungsende in der ZP zVT kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-106: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7% / >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Gesamtrate UE^b							
D1680C00001							
52 Wochen	0,442	0,592	0,900	0,374	0,184*	0,575	0,848
104 Wochen	0,451	0,669	0,757	0,274	0,260	0,991	0,247
Gesamtrate SUE^b							
D1680C00001							
52 Wochen	0,072*	0,087*	0,297	0,532	0,171*	0,124*	0,385
104 Wochen	0,066*	0,110*	0,066*	0,202	0,391	0,209	0,414
Studienabbruch aufgrund UE^b							
D1680C00001							
52 Wochen	0,558	0,249	0,569	0,791	0,290	0,970	0,592
104 Wochen	0,830	0,482	0,619	0,715	0,178*	0,523	0,814
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							

Gesamtrate UE

Bezüglich der Gesamtrate UE ergibt sich zu Woche 52 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤7% / >7%).

Gesamtrate SUE

Für die Gesamtrate SUE zeigen sich zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht, das Alter (<65 / ≥65 Jahre), den HbA1c-Ausgangswert (≤7% / >7%) und durch die Variable Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre). Des Weiteren ergeben sich zu Woche 104 Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht und das Alter (<65 / ≥65 Jahre bzw. <75 / ≥75 Jahre).

Studienabbrüche aufgrund UE

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund UE ergibt sich zu Woche 104 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤7% / >7%).

Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Studie Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
Gesamtrate UE					
52 Wochen					
HbA1c- Ausgangswert					
≤7%	133	81 (60,9)	124	92 (74,2)	0,54 [0,32;0,92]
>7%	295	182 (61,7)	306	202 (66,0)	0,83 [0,59;1,16]
Gesamtrate SUE					
52 Wochen					
Geschlecht					
männlich	212	25 (11,8)	232	17 (7,3)	1,69 [0,89;3,23]
weiblich	216	14 (6,5)	198	18 (9,1)	0,69 [0,34;1,43]
Alter					
<65 Jahre	322	26 (8,1)	317	16 (5,0)	1,65 [0,87;3,14]
≥65 Jahre	106	13 (12,3)	113	19 (16,8)	0,69 [0,32;1,48]
HbA1c- Ausgangswert					
≤7%	133	13 (9,8)	124	16 (12,9)	0,73 [0,34;1,59]
>7%	295	26 (8,8)	306	19 (6,2)	1,46 [0,79;2,70]
Frauen nach Alter					
≤50 Jahre	49	1 (2,0)	41	5 (12,2)	0,15 [0,02;1,34]
>50 Jahre	167	13 (7,8)	157	13 (8,3)	0,94 [0,42;2,08]
104 Wochen					
Geschlecht					
männlich	212	34 (16,0)	232	28 (12,1)	1,39 [0,81;2,39]
weiblich	216	20 (9,3)	198	27 (13,6)	0,65 [0,35;1,19]
Alter					
<65 Jahre	322	36 (11,2)	317	28 (8,8)	1,30 [0,77;2,19]
≥65 Jahre	106	18 (17,0)	113	27 (23,9)	0,65 [0,33;1,27]
Alter					
<75 Jahre	407	52 (12,8)	409	48 (11,7)	1,10 [0,72;1,67]
≥75 Jahre	21	2 (9,5)	21	7 (33,3)	0,21 [0,04;1,17]

Studie Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Studienabbrüche aufgrund UE					
104 Wochen					
HbA1c- Ausgangswert					
≤7%	133	7 (5,3)	124	12 (9,7)	0,52 [0,20;1,36]
>7%	295	14 (4,7)	306	12 (3,9)	1,22 [0,55;2,68]
a: nicht adjustiert HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Gesamtrate UE

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7% zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7% ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gesamtrate SUE

Bezüglich der Gesamtrate SUE zeigt sich in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

Studienabbrüche aufgrund UE

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund UE zeigt sich weder für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7% noch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7% ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-108: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (D1680C00001)

Studie Endpunkt	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7% / >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
D1680C00001							
Lymphopenie							
52 Wochen	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
104 Wochen	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Thrombozytopenie							
52 Wochen	0,944	0,945	– ^b	0,944	– ^b	– ^b	– ^b
104 Wochen	0,955	0,958	– ^b	0,973	– ^b	– ^b	– ^b
Hauterkrankungen							
52 Wochen	1,000	0,998	– ^b	0,998	0,998	– ^b	– ^b
104 Wochen	0,979	0,976	– ^b	0,998	0,976	– ^b	– ^b
Lokalisierte Ödeme^c							
52 Wochen	0,726	0,975	– ^b	0,998	0,340	0,379	0,974
104 Wochen	0,495	0,974	– ^b	0,998	0,467	0,247	0,972
Infektionsbezogene UE							
52 Wochen	0,356	0,435	0,929	0,958	0,215	0,702	0,680
104 Wochen	0,382	0,547	0,607	0,383	0,430	0,955	0,573
Kardiovaskuläre UE							
52 Wochen	0,602	0,502	0,967	1,000	0,966	– ^b	0,973
104 Wochen	0,801	0,113*	0,974	0,975	0,548	– ^b	0,967
Überempfindlichkeitsreaktionen							
52 Wochen	– ^b	0,975	– ^b	0,974	0,974	– ^b	– ^b
104 Wochen	– ^b	0,970	– ^b	0,999	0,972	0,975	– ^b
Knochenbrüche							
52 Wochen	0,974	0,611	0,971	0,974	0,809	0,972	0,973
104 Wochen	0,294	0,398	0,972	0,999	0,982	0,965	0,978
Pankreatitis							
52 Wochen	– ^b	– ^b	– ^b	1,000	– ^b	– ^b	– ^b
104 Wochen	– ^b	– ^b	– ^b	1,000	0,946	0,941	– ^b

Studie Endpunkt	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7% / >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre / >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Keine Berechnung oder Darstellung eines p-Wertes möglich, da keine Ereignisse in einer der Subgruppen auftreten c: Unter der Kategorie lokalisierte Ödeme wurden periphere Ödeme erfasst. * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin							

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich zu Woche 52 für die kardiovaskulären UE ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre). Für die anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Kardiovaskuläre UE					
104 Wochen					
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
Alter					
<65 Jahre	106	3 (2,8)	113	8 (7,1)	0,38 [0,10;1,48]
≥65 Jahre	322	8 (2,5)	317	5 (1,6)	1,59 [0,51;4,91]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis					

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hinsichtlich der kardiovaskulären UE zeigt sich zu Woche 104 in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-110: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680L00002)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männ- lich / weiblich)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert (≤8% / >8%)	BMI (<25 kg/m ² / 25 - <30 kg/m ² / ≥30 kg/m ²)	Dauer der Diabetes- erkrank- ung	Ausgangs- wert HOMA
Gesamtrate UE							
D1680L00002							
52 Wochen	0,48 ^b	0,30 ^b	0,478	0,981	0,385	0,140*	0,060*
Gesamtrate SUE							
D1680L00002							
52 Wochen	0,30 ^b	0,20 ^b	0,857	0,134*	0,778	0,458	0,455
Studienabbrüche aufgrund UE							
D1680L00002							
52 Wochen	0,92 ^b	0,38 ^b	1,000	0,539	0,581	0,855	0,490
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: lokale Berechnung, nicht adjustiert * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) BMI: Body mass index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							

Gesamtrate UE

Hinsichtlich der Gesamtrate UE ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Dauer der Diabeteserkrankung und den HOMA-Ausgangswert.

Gesamtrate SUE

Bezüglich der Gesamtrate SUE ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤8% / >8%).

Studienabbrüche aufgrund UE

Bezüglich der Studienabbrüche aufgrund UE ergeben sich weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Studie Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid		
Gesamtrate UE					
52 Wochen					
Dauer der Diabetes- erkrankung					
≤1,5 Jahre	44	29 (65,9)	34	13 (38,2)	3,12 [1,23;7,92]
>1,5 - ≤3 Jahre	43	23 (53,5)	47	28 (59,6)	0,78 [0,34;1,80]
>3 - <5 Jahre	61	34 (55,7)	65	35 (53,8)	1,08 [0,53;2,18]
≥5 - <10 Jahre	115	72 (62,6)	117	77 (65,8)	0,87 [0,51;1,49]
≥10 Jahre	96	55 (57,3)	96	60 (62,5)	0,80 [0,45;1,43]
Ausgangswert HOMA					
≤Median	132	78 (59,1)	144	96 (66,7)	0,72 [0,44;1,18]
>Median	140	85 (60,7)	135	71 (52,6)	1,39 [0,86;2,25]
Gesamtrate SUE					
52 Wochen					
HbA1c- Ausgangswert					
≤8%	286	32 (11,2)	280	28 (10,0)	1,13 [0,66;1,94]
>8%	70	9 (12,9)	73	3 (4,1)	3,44 [0,89;13,29]
HOMA: Homeostatic model assessment; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Gesamtrate UE

Hinsichtlich der Gesamtrate UE zeigt sich für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung von ≤1,5 Jahren ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin. Für die anderen Subgruppenkategorien zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bei der Subgruppenanalyse nach HOMA-Ausgangswert zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Gesamtrate SUE

Bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes ($\leq 8\%$ / $> 8\%$) zeigt sich in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-112: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (D1680L00002)

Studie Endpunkt	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...						
	Ge- schlecht (männ- lich / weiblich)	Alter (<75 / ≥ 75 Jahre)	Länder	HbA1c- Ausgangs- wert ($\leq 8\%$ / $> 8\%$)	BMI (<25 kg/m ² / $25 - <30$ kg/m ² / ≥ 30 kg/m ²)	Dauer der Diabetes- erkrankung	Ausgangs- wert HOMA
D1680L00002							
Lymphopenie							
52 Wochen	_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b
Thrombozytopenie							
52 Wochen	_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b
Hauterkrankungen							
52 Wochen	_b	0,977	0,969	0,978	0,978	0,957	_b
Lokalisierte Ödeme							
52 Wochen	0,316	0,271	1,000	_b	0,922	1,000	0,479
Infektionsbezogene UE							
52 Wochen	0,800	0,872	0,893	0,549	0,055*	0,932	0,379
Kardiovaskuläre UE							
52 Wochen	0,977	0,973	1,000	0,559	0,631	0,568	0,604
Überempfindlichkeitsreaktionen							
52 Wochen	_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b
Knochenbrüche							
52 Wochen	0,969	0,575	1,000	0,554	0,902	0,979	0,975
Pankreatitis							
52 Wochen	_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Keine Berechnung oder Darstellung eines p-Wertes möglich, da keine Ereignisse in einer der Subgruppen auftreten * Hinweis auf Effektmodifikation ($p < 0,2$) ** Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$) BMI: Body mass index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment; UE: unerwünschtes Ereignis							

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich für die infektionsbezogenen UE ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den BMI. Für die anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Infektionsbezogene UE					
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glimepirid		
52 Wochen					
BMI					
<25 kg/m ²	51	5 (9,8)	66	19 (28,8)	0,27 [0,09;0,78]
≥25 kg/m ² - < 30 kg/m ²	147	47 (32,0)	137	40 (29,2)	1,14 [0,69;1,89]
≥30 kg/m ²	161	41 (25,5)	156	46 (29,5)	0,82 [0,50;1,34]
BMI: Body mass index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis					

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die infektionsbezogenen UE ergibt sich für Patienten mit einem BMI kleiner 25 kg/m² ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten mit einem BMI ≥25 kg/m² - < 30 kg/m² und für Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m² zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Gesamtrate UE^b											
D1680C00003 – SP	0,470	0,239	0,779	0,445	0,870	0,564	0,750	0,528	0,386	0,357	0,785
D1680C00003 – ZP zVT	0,976	0,654	0,975	0,572	0,691	0,858	0,340	0,998	0,323	0,980	0,999
Gesamtrate SUE^b											
D1680C00003 – SP	0,398	0,400	0,764	0,547	0,774	0,420	0,235	0,450	0,965	0,642	0,628
D1680C00003 – ZP zVT	0,414	0,854	0,261	0,319	0,851	0,192*	0,670	0,911	0,636	0,317	0,991
Studienabbruch aufgrund UE^b											
D1680C00003 – SP	0,478	0,723	0,421	0,328	0,699	0,331	0,425	0,471	0,670	0,343	0,639
D1680C00003 – ZP zVT	0,978	0,973	0,985	1,000	0,974	0,977	0,999	1,000	0,983	0,989	1,000
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: inklusive Hypoglykämien, ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:											

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.											

Unerwünschte Ereignisse

Die Studienpopulation zeigt keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Für die ZP zVT ergeben sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Studienpopulation zeigt keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Für die ZP zVT zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der Studienpopulation zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Für die ZP zVT ergeben sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Gesamtrate SUE^a					
D1680C00003 – ZP zVT	Metformin+Saxagliptin+SOC		Metformin+Placebo+SOC+SU		
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	936	194 (20,7)	28	12 (42,9)	0,35 [0,16;0,75]
Multiple Risikofaktoren	363	48 (13,2)	11	1 (9,1)	1,52 [0,19;12,17]
a: inklusive Hypoglykämien, ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoffe; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.					

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der ZP zVT zeigt sich für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für

Patienten mit multiplen Risikofaktoren ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Verringerte Lymphozytenanzahl^c											
D1680C00003 – SP	0,593	0,441	0,775	0,758	0,440	0,384	0,956	0,651	0,709	0,826	1,000
D1680C00003 – ZP zVT	0,978	0,968	0,982	1,000	0,975	0,978	0,999	1,000	- ^b	0,977	1,000
Verringerte Thrombozytenzahl^c											
D1680C00003 – SP	0,897	0,575	0,915	0,894	0,405	0,543	0,867	0,834	0,738	0,900	0,959
D1680C00003 – ZP zVT	0,998	0,998	- ^b	1,000	0,999	0,999	1,000	1,000	0,999	- ^b	1,000
Schwerwiegende Infektion^d											
D1680C00003 – SP	0,215	0,170*	0,506	0,168*	0,286	0,959	0,309	0,876	0,070*	0,118*	0,241
D1680C00003 – ZP zVT	0,977	0,974	0,978	1,000	0,975	0,976	0,999	1,000	0,986	0,988	0,999
Opportunistische Infektion^d											
D1680C00003 – SP	0,265	0,080*	0,094*	0,162*	0,402	0,395	0,285	0,745	0,389	- ^b	0,814
D1680C00003 – ZP zVT	0,999	1,000	0,998	- ^b	0,999	- ^b	1,000	1,000	- ^b	- ^b	- ^b

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Überempfindlichkeitsreaktion^d											
D1680C00003 – SP	0,925	0,449	0,819	0,580	0,806	0,501	0,699	0,699	0,567	0,969	0,835
D1680C00003 – ZP zVT	0,978	0,974	0,985	1,000	0,976	0,978	0,999	1,000	0,982	- ^b	1,000
Auffälligkeiten der Leber^c											
D1680C00003 – SP	0,679	0,296	0,795	0,781	0,025**	0,446	0,533	0,322	0,664	0,883	0,994
D1680C00003 – ZP zVT	0,972	0,978	0,987	0,999	0,914	0,981	0,992	1,000	- ^b	- ^b	1,000
Knochenbrüche^d											
D1680C00003 – SP	0,681	0,306	0,515	0,431	0,724	0,450	0,525	0,381	0,442	0,656	0,609
D1680C00003 – ZP zVT	0,997	0,999	0,998	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	0,999	1,000
Hautreaktionen^d											
D1680C00003 – SP	0,315	0,577	0,419	0,493	0,735	0,082*	0,910	0,355	0,404	0,121*	0,667
D1680C00003 – ZP zVT	0,977	0,971	0,983	1,000	0,972	0,975	0,999	1,000	0,987	- ^b	1,000

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Pankreatitis^d											
D1680C00003 – SP	0,912	0,275	0,923	0,236	0,615	0,554	0,638	0,230	0,872	- ^b	1,000
D1680C00003 – ZP zVT	- ^b	0,998	- ^b	1,000	0,998	1,000	1,000	1,000	0,997	- ^b	1,000
Auffälligkeiten der Nieren^c											
D1680C00003 – SP	0,913	0,152*	0,491	0,530	0,827	0,174*	0,442	0,857	0,528	0,552	0,810
D1680C00003 – ZP zVT	0,999	0,999	0,999	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	- ^b	1,000
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in einer der Subgruppen auftreten c: Ereignis aus Case report form, Preferred Terms oder Labordaten d: Ereignis aus Case report form oder Preferred Terms * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben.											

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die Studienpopulation zeigt sich hinsichtlich der Auffälligkeiten der Leber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Die Studienpopulation zeigt für die schwerwiegenden Infektionen Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen Alter (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre), Region, vorhergehende Herzinsuffizienz und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Für die opportunistischen Infektionen ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) und die Region. Des Weiteren zeigen sich für die Hautreaktionen Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Für die Auffälligkeiten der Niere ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich für die ZP zVT für alle untersuchten Ereignisse weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Schwerwiegende Infektion ^b					
Alter					
<65 Jahre	3990	249 (6,2)	3941	218 (5,5)	1,14 [0,94;1,37]
≥65 Jahre	4290	337 (7,9)	4271	349 (8,2)	0,96 [0,82;1,12]
Region					
Nordamerika	2635	227 (8,6)	2631	242 (9,2)	0,93 [0,77;1,13]
Lateinamerika	1348	60 (4,5)	1363	66 (4,8)	0,92 [0,64;1,31]
Asien / Pazifik	785	59 (7,5)	768	39 (5,1)	1,52 [1,00^c;2,31]
Europa	3512	240 (6,8)	3450	220 (6,4)	1,08 [0,89;1,30]
Vorhergehende Herzinsuffizienz					
Ja	1056	130 (12,3)	1049	103 (9,8)	1,29 [0,98;1,70]
Nein	7223	456 (6,3)	7162	464 (6,5)	0,97 [0,85;1,11]
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	8142	579 (7,1)	8072	565 (7,0)	1,02 [0,90;1,15]
Nein	138	7 (5,1)	138	2 (1,4)	3,63 [0,74;17,80]
Opportunistische Infektion ^b					
Alter					
<65 Jahre	3990	7 (0,2)	3941	20 (0,5)	0,34 [0,15;0,82]
≥65 Jahre	4290	15 (0,3)	4271	16 (0,4)	0,93 [0,46;1,89]
Alter					
<75 Jahre	7111	14 (0,2)	7051	30 (0,4)	0,46 [0,24;0,87]
≥75 Jahre	1169	8 (0,7)	1161	6 (0,5)	1,33 [0,46;3,83]
Region					
Nordamerika	2635	3 (0,1)	2631	15 (0,6)	0,20 [0,06;0,69]
Lateinamerika	1348	2 (0,1)	1363	4 (0,3)	0,50 [0,09;2,76]
Asien / Pazifik	785	7 (0,9)	768	6 (0,8)	1,14 [0,38;3,42]
Europa	3512	10 (0,3)	3450	11 (0,3)	0,89 [0,38;2,10]

Studie Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Auffälligkeiten der Leber^a					
HbA1c- Ausgangswert					
≤7,5%	3854	31 (0,8)	3802	25 (0,7)	1,23 [0,72;2,08]
>7,5%	4275	21 (0,5)	4268	40 (0,9)	0,52 [0,31;0,89]
Hautreaktionen^b					
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	6494	186 (2,9)	6465	211 (3,3)	0,87 [0,72;1,07]
Multiple Risikofaktoren	1786	50 (2,8)	1747	37 (2,1)	1,33 [0,87;2,05]
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	8142	231 (2,8)	8072	247 (3,1)	0,93 [0,77;1,11]
Nein	138	5 (3,6)	138	1 (0,7)	5,15 [0,59;44,67]
Auffälligkeiten der Nieren^a					
Alter					
<65 Jahre	3990	204 (5,1)	3941	158 (4,0)	1,29 [1,04;1,60]
≥65 Jahre	4290	279 (6,5)	4271	264 (6,2)	1,06 [0,89;1,26]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	6494	402 (6,2)	6465	338 (5,2)	1,20 [1,03;1,39]
Multiple Risikofaktoren	1786	81 (4,5)	1747	84 (4,8)	0,94 [0,69;1,29]
a: Ereignis aus Case report form, Preferred Terms oder Labordaten b: Ereignis aus Case report form oder Preferred Terms c: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 1,00 HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; Dargestellte Population der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation					

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***Schwerwiegende Infektion***

In der Studienpopulation zeigt sich für die schwerwiegenden Infektionen für Patienten aus Asien / Pazifik ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten aus den anderen Regionen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Variablen Alter, vorhergehende Herzinsuffizienz und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen zeigt sich in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

Opportunistische Infektion

Für die opportunistische Infektionen ergibt sich in der Studienpopulation für Patienten <65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥ 65 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten <75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥ 75 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Patienten aus Nordamerika zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Patienten aus den anderen Subgruppen der Variable Region zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Auffälligkeiten der Leber

Die Studienpopulation zeigt für die Auffälligkeiten der Leber für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hautreaktionen

Für die Hautreaktionen zeigt sich in der Studienpopulation für die Variablen kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

Auffälligkeiten der Nieren

In der Studienpopulation zeigt sich für die Auffälligkeiten der Niere für Patienten <65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für

Patienten ≥ 65 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit multiplen Risikofaktoren ist kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachweisbar. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.1.3.1 betrachteten Endpunkte zusammenfassend betrachtet.

Gesamtmortalität

Studien D1680C0001 und D1680L00002

In den Studien D1680C0001 und D1680L00002 wurden die Todesfälle als unerwünschte Ereignisse berichtet und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse erhoben.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtmortalität auf (HR [95%-KI]: 1,11 [0,96;1,27]).

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

In der ZP zVT-Auswertung zeigt sich dagegen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Gesamtmortalität zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe gegenüber der Metformin+Placebo+SOC+SU-Behandlungsgruppe mit einem HR [95%-KI] von 0,17 [0,07;0,49].

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität**Studien D1680C00001 und D1680L00002**

In den Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden kardiale Ereignisse zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität verwendet.

In der Studie D1680C00001 kann in Bezug auf kardiale Ereignisse weder nach 52 Wochen noch nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Glipizid beobachtet werden. Das Odds Ratio samt 95%-Konfidenzintervall nach 52 Wochen beträgt 1,06 [0,56;1,98], das Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall nach 104 Wochen beträgt 0,97 [0,57;1,66]. Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Auch in der Studie D1680L00002 zeigt sich nach 52 Wochen bezüglich der kardialen Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95%-KI]: 0,57 [0,30;1,08]). Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 waren nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in den Sicherheitsendpunkten zu zeigen. Aufgrund der geringen Anzahl an kardialen Ereignissen hat dieser Endpunkt in diesen Studien deshalb nur eine geringe Aussagekraft. Für eine aussagekräftigere Interpretation der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität sind daher die Ergebnisse der Studie D1680C00003 geeignet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall ist der primäre Endpunkt der Studie D1680C00003. Für die primäre Auswertung wird die Zeit bis zum ersten Auftreten einer dieser drei Komponenten betrachtet.

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bezüglich des kombinierten Endpunkts vor (HR [95%-KI]: 1,00 [0,89;1,12]). Die Betrachtung der Einzelkomponenten liefert ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des kardiovaskulären Todes (HR [95%-KI]: 1,03 [0,87;1,22]), des nicht tödlichen Myokardinfarktes (HR [95%-KI]: 0,92 [0,77;1,09]) und des nicht tödlichen Schlaganfalles (HR [95%-KI]: 1,15 [0,91;1,47]). Hinsichtlich der Endpunkte alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI]: 0,95 [0,80;1,12]) und alle Schlaganfälle (HR [95%-KI]: 1,11 [0,88;1,39]) liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor.

In der ZP zVT der Studie D1680C00003 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des kombinierten Endpunkts für die beiden Behandlungsarme vor. Das Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt 0,54 [0,20;2,20]. Für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter

Behandlungsvorteil für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe mit einem HR und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall von 0,15 [0,05;0,66]. Bezüglich der Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,71 [0,15;12,62]). Die Betrachtung des Endpunkts alle Myokardinfarkte liefert keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,80 [0,17;14,19]). Für die nicht tödlichen Schlaganfälle und alle Schlaganfälle ist das HR nicht berechenbar.

In der ZP zVT zeigen sich für den kombinierten Endpunkt und für den kardiovaskulären Tod keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Bezüglich der anderen Endpunkte zur kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität zeigen sich ebenfalls keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 wird das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) als Differenz der adjustierten Mittelwerte der HbA1c-Werte in Woche 52 und Woche 104 und des adjustierten Mittelwertes des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA) und ist primärer Endpunkt der Studie.

Die Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, sind, bezogen auf die Blutzuckersenkung nach 52 Wochen sowie nach 104 Wochen, den mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten nicht unterlegen. Die Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI] zwischen den Behandlungsgruppen beträgt nach 52 Wochen 0,09 [-0,02;0,20] und nach 104 Wochen 0,00 [-0,11;0,11]. Diese Ergebnisse wurden mit Hilfe der LOCF-Methode berechnet. Die Repeated-Measures-Analysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse (MWD [95%-KI] nach 52 Wochen: 0,07 [-0,03;0,17], MWD [95%-KI] nach 104 Wochen: -0,05 [-0,17;0,06]).

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle gibt es sowohl nach 52 Wochen (OR [95%-KI]: 1,32 [0,89;1,96]) als auch nach 104 Wochen (OR [95%-KI]: 0,92 [0,70;1,20]) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 ist das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ein sekundärer Endpunkt der Studie und wird aber wie in der Studie D1680C00001 anhand der Differenz der adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt.

Die Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, haben nach 52 Wochen eine geringere Blutzuckersenkung im Vergleich zu den mit Metformin+Glimepirid behandelten

Patienten. Die MWD [95%-KI] zwischen den Behandlungsgruppen beträgt nach 52 Wochen 0,20 [0,10;0,30]. Dieser Unterschied ist zwar statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant gemessen an der Relevanzschwelle von 0,35%. Auch diese Ergebnisse wurden unter Verwendung der LOCF-Methode berechnet. Die Repeated-Measures-Analyse bestätigen die Robustheit der Ergebnisse (MWD [95%-KI]: 0,20 [0,09;0,30]).

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle gibt es keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,59 [0,86;2,93]).

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ist ein weiterer Endpunkt der Studie D1680C00003 und wird wie in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 anhand der Differenz der adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52, zu Woche 104 und zu Behandlungsende relativ zum Wert zu Studienbeginn mittels Repeated-Measures-Analyse beurteilt.

Die Studienpopulation zeigt in beiden Behandlungsarmen sowohl nach 52 Wochen (MWD [95%-KI]: -0,35 [-0,39;-0,31]), nach 104 Wochen (MWD [95%-KI]: -0,30 [-0,34;-0,26]) und zu Behandlungsende (MWD [95%-KI]: -0,31 [-0,35;-0,26]) eine Reduktion des Blutzuckers. Diese Ergebnisse in den Gruppenunterschieden sind statistisch signifikant zugunsten von Saxagliptin+SOC, jedoch nicht klinisch relevant.

Die ZP zVT zeigt ebenfalls eine Blutzuckersenkung in beiden Therapiearmen nach 52 Wochen (MWD [95%-KI]: -0,12 [-0,47;0,22]), nach 104 Wochen (MWD [95%-KI]: -0,03 [-0,39;0,33]) und bei Behandlungsende (MWD [95%-KI]: 0,04 [-0,32;0,39]). Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Aufgrund des Studiendesigns der Studie D1680C00003 und der Möglichkeit der blutzuckerbedingten Therapieoptimierung war die Studie nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen. Für eine belastbarere Aussage zur Blutzuckersenkung sind die Ergebnisse der Studie D1680C00001 und D1680L00002 geeignet. Diese waren für die Untersuchung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle gegenüber der Vergleichstherapie geplant.

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Hypoglykämien

Studie D1680C00001

Die beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch signifikant bezüglich der Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Behandlungsgruppe. Das Odds Ratio für eine patientenberichtete Hypoglykämie mit

zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt zu Woche 52 0,06 [0,03;0,10] und zu Woche 104 0,06 [0,03;0,10]. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) kamen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe nicht vor. Bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien unterschieden sich die Gruppen statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI] bei 52 Wochen: 0,01 [0,00;0,21]; OR [95%-KI] bei 104 Wochen: 0,01 [0,00;0,19]). In der Metformin+Saxagliptin-Gruppe traten keine schweren Hypoglykämien auf und in der Metformin+Glipizid-Gruppe traten zu Woche 52 und zu Woche 104 bei 0,5% der Patienten schwere Hypoglykämien auf (OR [95%-KI] zu Woche 52 und Woche 104: 0,20 [0,01;4,18]). Leichte Hypoglykämien traten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe bei 0,9% bzw. 1,2% der Patienten nach 52 bzw. 104 Wochen auf, in der Metformin+Glipizid-Gruppe liegt dieser Anteil bei 26,3% bzw. 28,4%. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe mit einem OR [95%-KI] von 0,03 [0,01;0,07] nach 52 und 104 Wochen. Bezüglich anderer Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls zu Woche 52 und Woche 104 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI] zu Woche 52: 0,07 [0,04;0,14]; OR [95%-KI] zu Woche 104: 0,08 [0,04;0,15]). Es wiesen 2,3% der Patienten nach 52 Wochen und 2,8% der Patienten nach 104 Wochen aus der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und 25,3% bzw. 26,7% der Patienten aus der Metformin+Glipizid-Gruppe andere Hypoglykämien auf.

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie D1680L00002

Die Patientengruppen in der Studie D1680L00002 unterschieden sich nach 52 Wochen statistisch signifikant bezüglich der Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,12 [0,07;0,19]). Bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gibt es ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,18]).

Hinsichtlich der schweren Hypoglykämien kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Studie D1680L00002 gezeigt werden (OR [95%-KI]: 0,16 [0,02;1,37]). Dabei traten bei 0,3% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten und bei 1,7% der mit Metformin+Glimepirid behandelten Patienten schwere Hypoglykämien auf. Bei den leichten Hypoglykämien gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,05 [0,02;0,16]). Es wiesen 0,8% Patienten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und 14,2% der Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe leichte Hypoglykämien auf. Bezüglich anderer Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,12 [0,07;0,21]). Es wiesen 5,3% der Patienten aus der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und 31,2% der Patienten aus der Metformin+Glimepirid-Gruppe andere Hypoglykämien auf.

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)*Studienpopulation*

In der Studienpopulation traten bei 17,7% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf, bei den Placebo+SOC behandelten Patienten wiesen 15,6% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied in den patientenberichteten Hypoglykämien ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin+SOC mit einem Odds Ratio und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall von 1,16 [1,07;1,26].

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien traten in der Studienpopulation nach 52 Wochen bei 6,1% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 4,9% der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 1,27 [1,11;1,45]). Nach 104 Wochen traten bei 8,1% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 6,7% der mit Placebo+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 1,23 [1,09;1,38]). Zu Behandlungsende traten bei 8,5% bei den mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 7,0% bei den mit Placebo+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 1,23 [1,09;1,37]).

In der Gruppe der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten wurden bei 2,1% der Patienten schwere Hypoglykämien, bei 16,2% leichte Hypoglykämien und bei 1,3% der Patienten Hypoglykämien anderer Art festgestellt. In der Vergleichsgruppe der mit Placebo+SOC behandelten Patienten wiesen 1,8% schwere Hypoglykämien, 14,2% leichte Hypoglykämien und 1,1% Hypoglykämien anderer Art auf. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt für die schweren Hypoglykämien 1,23 [0,99;1,54], für leichte Hypoglykämien 1,16 [1,07;1,26] und für Hypoglykämien anderer Art 1,21 [0,91;1,60]. Die Odds Ratios zeigen für die schweren Hypoglykämien und die anderen Hypoglykämien keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen. Für die leichten Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC.

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

ZP zVT

In der ZP zVT traten in der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patientengruppe bei 5,2% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. In der Vergleichsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten traten bei 12,8% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied in den Behandlungseffekten ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 0,37 [0,14;0,98]).

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien traten in der ZP zVT nach 52 Wochen bei 0,6% der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 2,6% der mit Metformin+Placebo+SOC behandelten Patienten auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,24 [0,03;1,93]). Nach 104 Wochen traten bei 0,8% der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 2,6% der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,29 [0,04;2,36]). Zu Behandlungsende traten bei 0,9% bei den mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 2,6% bei den mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (OR [95%-KI]: 0,35 [0,04;2,79]).

In der Behandlungsgruppe der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten wurde bei 0,3% der Patienten schwere Hypoglykämien, bei 4,6% leichte Hypoglykämien und bei 0,7% der Patienten Hypoglykämien anderer Art festgestellt. In der Vergleichsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten wiesen 2,6% leichte Hypoglykämien und 10,3% schwere Hypoglykämien auf. Es traten keine Hypoglykämien anderer Art in dieser Behandlungsgruppe auf. Das Odds Ratio für schwere, leichte und andere Hypoglykämien zeigt jeweils keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen (schwere Hypoglykämien OR [95%-KI]: 0,12 [0,01;1,08], leichte Hypoglykämien: OR [95%-KI]: 0,42 [0,15;1,23], andere Hypoglykämien 0,58 [0,03;10,17]).

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie D1680C00001

Bei dem Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid in der Studie D1680C00001 lag hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle keine Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsgruppen vor. Jedoch gab es in der Metformin+Glipizid-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien. In der Studie D1680C00001 zeigt eine gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien, dass Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Glipizid besser in der Lage ist, den HbA1c-Wert unter 7,5% abzusenken, ohne gleichzeitig Hypoglykämien zu induzieren. Nach 52 Wochen und nach 104 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 2,46 [1,53;3,95] respektive 11,67 [3,73;36,52]). Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

Studie D1680L00002

Die Blutzuckerkontrolle in der Studie D1680L00002 war in der Metformin+Glimepirid-Gruppe statistisch signifikant größer als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings nicht klinisch relevant. Auch in dieser Studie gab es in der

Metformin+Glimepirid-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien. In der Studie D1680L00002 gibt es bezüglich der Anzahl an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien gezeigt haben, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,17 [0,77;1,76]).

Für die Studie D1680L00002 ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre). Für Patienten <75 Jahre zeigt sich bezüglich des Anteils an Patienten mit einer HbA1c-Wert Senkung von unter 7,5% ohne Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 2,01 [1,17;3,44]). Für Patienten ≥75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,50 [0,26;0,98]). Jedoch befindet sich für die Patienten ≥75 Jahre die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls sehr nahe am Nulleffekt. Des Weiteren zeigt sich für die im Studienbericht präspezifizierte Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben, keine fazitrelevante Effektmodifikation. Es zeigt sich sowohl für Patienten <75 Jahre (OR [95%-KI]: 1,29 [0,87;1,91]) als auch für Patienten ≥75 Jahre (OR [95%-KI]: 0,67 [0,42;1,08]) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Außerdem zeigt sich bei keinem anderen Endpunkt eine fazitrelevante Effektmodifikation durch die Variable Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre), daher wird die Effektmodifikation durch das Alter als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die anderen Subgruppenanalysen zeigen jeweils keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studie D1680C00003 wird in der Studienpopulation bei Patienten, die Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit Placebo+SOC behandelt wurden, beobachtet. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht klinisch relevant, da die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter der Relevanzschwelle von -0,35% bzw. über 0,35% liegen. Daher kann hieraus kein Vorteil abgeleitet werden. Beim Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigte sich zu Woche 52, zu Woche 104 und zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. In der Studienpopulation zeigt sich für die Saxagliptin+SOC-Gruppe sowohl zu allen Betrachtungszeitpunkten als auch bei der LOCF-Methode ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI] bei 52 Wochen: 1,79 [1,53;2,08], bei 104 Wochen: 1,60 [1,37;1,86], bei Behandlungsende: 1,40 [1,21;1,63], LOCF: 1,44 [1,25;1,65]).

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

In der ZP zVT zeigten sich zu keinem der betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle zwischen den Gruppen. Daher

kann hieraus kein Vorteil abgeleitet werden. Auch hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gibt es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. In der ZP zVT ergibt sich bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (OR [95%-KI] bei 52 Wochen: 1,13 [0,40;3,15], bei 104 Wochen: 1,56 [0,51;4,78], bei Behandlungsende: 1,23 [0,44;3,47], LOCF: 1,28 [0,46;3,56]).

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Stationäre Behandlungen

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Der Endpunkt stationären Behandlungen wurde in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Studienpopulation

Die Studienpopulation zeigt hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC (HR [95%-KI]: 1,27 [1,07;1,51]). Bezüglich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris (HR [95%-KI]: 1,19 [0,89;1,61]), koronarer Revaskularisation (HR [95%-KI]: 0,92 [0,80;1,04]) und Hypoglykämie (HR [95%-KI]: 1,22 [0,82;1,83]) ergeben sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Gesamtzahl an hospitalisierten Patienten liegt in der Studienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied der Gruppen vor (OR [95%-KI]: 1,01 [0,95;1,09]). In der Studienpopulation lag die Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte für Patienten in der Saxagliptin+SOC-Gruppe bei durchschnittlich 16,3 Tagen. In der Vergleichsgruppe der mit Placebo+SOC behandelten Patienten lag dieser Wert im Mittel bei 15,2 Tagen. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,10 [-0,52;2,72]). Bei Betrachtung der einzelnen Ereignisse der stationären Aufenthalte betrug die mittlere Dauer in der Saxagliptin+SOC-Gruppe 8,5 Tage und in der Placebo+SOC-Gruppe 7,9 Tage. Der Gruppenunterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,60 [-0,01;1,21]).

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

ZP zVT

Die ZP zVT zeigt für die stationären Behandlungen aufgrund instabiler Angina pectoris keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,40 [0,08;7,27]). Bei den stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie traten keine Ereignisse bei den mit

Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden kann. Bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,67 [0,33;1,36]). In der ZP zVT waren die Patienten in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel insgesamt 10,6 Tage in stationärer Behandlung. In der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe lag dieser Wert bei durchschnittlich 8,2 Tagen. Der Unterschied in den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,40 [-0,96;5,76]). Ein einzelner stationärer Aufenthalt dauerte in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel 6,2 Tage und in der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe waren es im Mittel 4,7 Tage. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zuungunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (MWD [95%-KI]: 1,50 [0,32;2,68]), jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,26 [-0,19;0,72]).

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Weitere Folgekomplikationen

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Der Endpunkt weitere Folgekomplikationen wurde in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Studienpopulation

Die Studienpopulation zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Folgekomplikationen Zeit bis zur ersten Amputation (HR [95%-KI]: 1,22 [0,89;1,70]), periphere Revaskularisation (HR [95%-KI]: 0,93 [0,65;1,33]), symptomatische renale Ereignisse (HR [95%-KI]: 1,08 [0,93;1,24]), chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation (HR [95%-KI]: 0,90 [0,61;1,32]) und Laserbehandlungen der Netzhaut (HR [95%-KI]: 1,52 [0,88;2,68]). Allerdings zeigt sich für die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Saxagliptin+SOC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,65 [0,57;0,74]). In der Studienpopulation ergibt sich zu allen betrachteten Zeitpunkten ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (52 Wochen: MWD [95%-KI]: -3,69 [-5,74;-1,64], SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,10;-0,03]; 104 Wochen: MWD [95%-KI]: -3,73 [-6,01;-1,46], SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,10;-0,02]; Behandlungsende: MWD [95%-KI]: -3,93 [-6,20;-1,66], SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,10;-0,03]). Für die Veränderung von Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie nach 52 Wochen und zu Behandlungsende (52 Wochen: OR [95%-KI]: 0,83 [0,73;0,94]; Behandlungsende: OR [95%-KI]: 0,85 [0,75;0,97]), für Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie zu allen drei Beobachtungszeitpunkten (52 Wochen: OR [95%-KI]: 1,33 [1,15;1,54]; 104 Wochen: OR [95%-KI]: 1,36 [1,15;1,61]; Behandlungsende: OR [95%-KI]: 1,33 [1,13;1,56]) und für Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie zu allen drei Beobachtungszeitpunkten (52 Wochen:

OR [95%-KI]: 0,71 [0,57;0,89]; 104 Wochen OR [95%-KI]: 0,65 [0,53;0,80]; Behandlungsende OR [95%-KI]: 0,66 [0,54;0,81]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Veränderung von Normoalbuminurie zu Makroalbuminurie, Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie und Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie ergibt sich zu keinem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

ZP zVT

Die ZP zVT weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bezüglich der Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation (HR [95%-KI]: 0,08 [0,01;1,68]) und der Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01;1,24]) auf. Jedoch liegt hinsichtlich der Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, ein statistisch signifikanter Vorteil für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor (HR [95%-KI]: 0,24 [0,10;0,69]). Für die Folgekomplikationen Zeit bis zur ersten Amputation, symptomatische renale Ereignisse und chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation lagen in der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe keine Ereignisse vor, weshalb eine Berechnung des Hazard Ratios nicht möglich ist. In der ZP zVT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (52 Wochen: MWD [95%-KI]: -0,50 [-3,35;2,35]; 104 Wochen: MWD [95%-KI]: -7,80 [-22,61;7,01]; Behandlungsende: MWD [95%-KI]: 6,61 [-21,50;8,27]) und der Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Gewichtsveränderung

Studie D1680C00001

Hinsichtlich der Gewichtszunahme (>5%) ergibt sich zu Woche 52 (OR [95%-KI]: 0,25 [0,16;0,38]) und zu Woche 104 (OR [95%-KI]: 0,25 [0,17;0,37]) in der Studie D1680C00001 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Bezüglich der Gewichtsreduktion (>5%) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Metformin+Saxagliptin zu Woche 52 (OR [95%-KI]: 3,87 [2,55;5,88]) und zu Woche 104 (OR [95%-KI]: 3,33 [2,31;4,80]).

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 ergibt sich bezüglich der Gewichtszunahme (>5%) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,36 [0,18;0,71]). Hinsichtlich der Gewichtsreduktion (>5%) ergibt sich ebenfalls ein

statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 2,63 [1,29;5,37]).

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtszunahme ($\geq 5\%$) zwischen beiden Behandlungsgruppen. In der Studienpopulation liegt das OR mit zugehörigen 95%-KI zu Woche 52 bei 1,06 [0,95;1,18], zu Woche 104 bei 1,06 [0,91;1,23] und zum Behandlungsende bei 1,00 [0,90;1,10].

Für die ZP zVT der Studie D1680C00003 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Gewichtszunahme ($\geq 5\%$) zwischen beiden Behandlungsgruppen. In der ZP zVT liegt das OR mit zugehörigen 95%-KI zu Woche 52 bei 1,07 [0,32;3,54], zu Woche 104 bei 0,84 [0,19;3,75] und zum Behandlungsende bei 0,83 [0,29;2,42].

Es zeigt hinsichtlich der Gewichtszunahme ($\geq 5\%$) keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

In der Studienpopulation zeigen sich zu Woche 52 und zu Woche 104 keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtsreduktion ($\geq 5\%$) zwischen beiden Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] zu Woche 52: 1,00 [0,89;1,11] bzw. OR [95%-KI] zu Woche 104: 0,94 [0,82;1,08]). Zum Behandlungsende ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 0,90 [0,81;0,99]).

Für die ZP zVT der Studie D1680C00003 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschiede bezüglich der Gewichtsreduktion ($\geq 5\%$) zwischen beiden Behandlungsgruppen. Das OR mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervall liegt zu Woche 52 bei 0,99 [0,30;3,30], zu Woche 104 bei 0,81 [0,23;2,88] und zum Behandlungsende bei 0,91 [0,34;2,39].

Es zeigt hinsichtlich der Gewichtsreduktion ($\geq 5\%$) keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 sind keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorhanden.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Studie D1680C00003 einerseits deskriptiv als Antworten auf den EQ-5D-Fragebogen und andererseits vergleichend als Änderung des EQ-5D VAS dargestellt.

In der Studienpopulation zeigt sich innerhalb von 6-12 Monaten nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -3,10 [-5,96;-0,24]) jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95%-KI]: -0,15 [-0,29;-0,01]) bezüglich des EQ-5D VAS zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Zu keinem der anderen Beobachtungszeitpunkte ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Für die ZP zVT gibt es zu keinem der betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede bezüglich des EQ-5D VAS (falls eine Berechnung der MWD möglich war).

Unerwünschte Ereignisse

Studie D1680C00001

Für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen ergibt sich in der Studie D1680C00001 nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,74 [0,56;0,98]). Bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,13 [0,70;1,82]) und des Studienabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,95 [0,48;1,86]) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Nach 104 Wochen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,77 [0,57;1,03]), der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,66;1,47]) und des Studienabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,87 [0,48;1,59]).

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich zu Woche 104 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin bezüglich der Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 3,75 [1,04;13,55]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich zu keinem der Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt dabei für Lymphopenie (OR [95%-KI] nach 52 Wochen und 104 Wochen: 0,33 [0,01;8,22]), Thrombozytopenie (OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 1,00 [0,06;16,11]; OR [95%-KI] nach 104 Wochen: 0,50 [0,05;5,55]), Hauterkrankungen (OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 0,20 [0,01;4,18]; OR [95%-KI] nach 104 Wochen: 0,50 [0,05;5,55]), lokalisierte Ödeme (OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 0,80 [0,21;3,01]; OR [95%-KI] nach 104 Wochen: 0,50 [0,15;1,67]), infektionsbezogene UE (OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 1,10 [0,69;1,75]; OR [95%-KI] nach 104 Wochen: 1,03 [0,68;1,55]), kardiovaskuläre UE (OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 0,89 [0,34;2,33]; OR [95%-KI] nach 104 Wochen: 0,85 [0,37;1,91]), Überempfindlichkeitsreaktionen (OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 0,50 [0,05;5,55]; OR [95%-KI] nach 104 Wochen: 0,33 [0,03;3,22]), Knochenbrüche (OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 3,56 [0,73;17,21]) und Pankreatitis

(OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 0,33 [0,01;8,22]; OR [95%-KI] nach 104 Wochen: 1,00 [0,06;16,11]).

Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie D1680L00002

Nach 52 Wochen kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Glimepirid bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,00 [0,74;1,35]), der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,32 [0,81;2,15]) und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,48 [0,68;3,23]) gezeigt werden. Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen (sofern das OR berechenbar ist). Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt dabei für Hauterkrankungen (OR [95%-KI]: 0,50 [0,05;5,52]), lokalisierte Ödeme (OR [95%-KI]: 0,42 [0,11;1,65]), infektionsbezogenen UE (OR [95%-KI]: 0,85 [0,61;1,17]), kardiovaskulären UE (OR [95%-KI]: 0,49 [0,15;1,66]), Überempfindlichkeitsreaktionen (OR [95%-KI]: 3,01 [0,12;74,09]) und Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 2,28 [0,70;7,48]). Für die UESI Lymphopenie, Thrombozytopenie und Pankreatitis ist keine Berechnung eines OR möglich, da in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftraten.

Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Studienpopulation

Die Studienpopulation zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Gruppen in Bezug auf die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,00 [0,94;1,07]) sowie die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,02 [0,95;1,10]) und den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,98 [0,85;1,13]). Darüber hinaus zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt dabei für die verringerte Lymphozytenanzahl (OR [95%-KI]: 1,24 [0,82;1,88]), verringerte Thrombozytenzahl (OR [95%-KI]: 0,84 [0,58;1,20]), schwerwiegende Infektionen (OR [95%-KI]: 1,03 [0,91;1,16]), opportunistische Infektion (OR [95%-KI]: 0,61 [0,36;1,03]), Überempfindlichkeitsreaktionen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,74;1,30]), Auffälligkeiten der Leber (OR [95%-KI]: 0,81 [0,57;1,16]), Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 1,00 [0,83;1,19]), Hautreaktionen (OR [95%-KI]: 0,94 [0,79;1,13]), Pankreatitis (OR [95%-KI]: 1,09 [0,66;1,79]) und Auffälligkeiten der Nieren (OR [95%-KI]: 1,14 [1,00;1,31]).

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen bezüglich der Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, der Studienabbrüche aufgrund von UE und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse.

Ergänzend wurden für die Studienpopulation die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class dargestellt. Für die Studienpopulation ergibt sich bezüglich der kardialen Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,90 [0,82;0,99]) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für die Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 1,13 [1,02;1,25]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (OR [95%-KI]: 0,95 [0,82;1,09]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (OR [95%-KI]: 1,03 [0,95;1,11]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (OR [95%-KI]: 0,96 [0,88;1,05]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,94;1,08]), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (OR [95%-KI]: 0,99 [0,90;1,10]), Untersuchungen (OR [95%-KI]: 0,93 [0,83;1,04]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,92;1,05]), Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes (OR [95%-KI]: 1,02 [0,95;1,10]), Erkrankungen des Nervensystems (OR [95%-KI]: 1,02 [0,94;1,11]), Nieren- und Harnwegserkrankungen (OR [95%-KI]: 1,04 [0,93;1,15]), Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums (OR [95%-KI]: 1,04 [0,94;1,14]) und Gefäßerkrankungen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,97;1,18]) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

ZP zVT

In der ZP zVT gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,32 [0,12;0,82]) und der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,90]) zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,49 [0,20;11,07]) kann kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auffälligkeiten der Leber zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 0,17 [0,04;0,80]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt dabei für die verringerte Lymphozytenanzahl (OR [95%-KI]: 0,21 [0,02;1,71]), verringerte Thrombozytenzahl (OR [95%-KI]: 0,46 [0,03;8,17]), schwerwiegende Infektionen (OR [95%-KI]: 1,81 [0,24;13,40]), opportunistische Infektion (OR [95%-KI]: 0,15 [0,01;3,22]) Überempfindlichkeitsreaktionen (OR [95%-KI]: 0,47 [0,06;3,66]), Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 2,09 [0,13;34,72]), Hautreaktionen (OR [95%-KI]: 0,59 [0,08;4,54]), Pankreatitis (OR [95%-KI]: 0,27 [0,01;5,18]) und Auffälligkeiten der Niere (OR [95%-KI]: 2,87 [0,17;47,35]).

Es zeigt sich die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen bezüglich der Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, der Studienabbrüche aufgrund von UE und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse.

Ergänzend wurden für die ZP zVT die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class dargestellt. Bezüglich der Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (OR [95%-KI]: 0,38 [0,19;0,73]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (OR [95%-KI]: 0,33 [0,16;0,70]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (OR [95%-KI]: 0,15 [0,08;0,29]), gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (OR [95%-KI]: 0,24 [0,10;0,60]) und endokrine Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,10 [0,02;0,50]) gibt es in der ZP zVT der Studie D1680C00003 jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (OR [95%-KI]: 0,71 [0,17;3,03]), Kardiale Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,50 [0,20;1,22]), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (OR [95%-KI]: 0,65 [0,15;2,78]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,59 [0,31;1,13]), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,34;2,80]), Untersuchungen (OR [95%-KI]: 2,93 [0,40;21,58]), Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes (OR [95%-KI]: 1,17 [0,51;2,67]), Erkrankungen des Nervensystems (OR [95%-KI]: 0,57 [0,27;1,22]), Psychiatrische Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,55 [0,16;1,84]), Nieren- und Harnwegserkrankungen (OR [95%-KI]: 5,70 [0,35;93,54]), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (OR [95%-KI]: 0,77 [0,30;2,00]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (OR [95%-KI]: 0,54 [0,22;1,33]), Gefäßerkrankungen (OR [95%-KI]: 0,81 [0,31;2,12]), Augenerkrankungen (OR [95%-KI]: 1,71 [0,23;12,70]), Erkrankungen des Fortpflanzungssystems und der Brust (OR [95%-KI]: 1,33 [0,18;9,93]), Erkrankungen des Immunsystems (OR [95%-KI]: 0,18 [0,02;1,50])) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 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.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-122: 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.

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

- Homogenität der Ergebnisse: 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.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**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 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung der Fragestellung liegen drei randomisierte kontrollierte Studien vor, die grundsätzlich der Evidenzstufe 1b entsprechen. In Studie D1680C00001 waren die Studienteilnehmer erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% hatten, der mit Metformin nur unzureichend

kontrolliert werden konnte. In der Studie D1680L00002 wurden erwachsene Männer und Frauen im Alter von mindestens 65 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, die einen HbA1c-Wert zwischen 7,0% und 9,0% hatten. Alle Studienteilnehmer waren mit Metformin vorbehandelt. Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 ermöglichen einen Head-to-Head-Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff. Nach Prüfung aller möglichen Verzerrungsaspekte ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für beide Studien auszugehen. Somit ist die qualitative Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- bzw. Endpunktebene als hoch zu bewerten.

In Studie D1680C00003 wurden erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus, mit einem HbA1c $> 6,5\%$ und $< 12\%$ und einem hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder multiple Risikofaktoren) eingeschlossen. Die Patienten mit unterschiedlichen antidiabetischen Vorbehandlungen inklusive Insulin wurden zu Saxagliptin bzw. Placebo randomisiert. Zudem war während der gesamten Studie eine optimierte Begleittherapie (SOC) sowohl bezüglich Diabetes als auch kardiovaskulären Erkrankungen erlaubt. Um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff zeigen zu können, wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Dabei wurden in beiden Armen die Patienten selektiert, die mit Metformin vorbehandelt waren. Dies entspricht der Onglyza[®]-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 mL/min, die mehr als 1000 mg Metformin erhalten haben, und Patienten, deren Onglyza[®]-Dosierung aufgrund einer Nierenfunktionsstörung nicht der Fachinformation entsprechen, wurden ausgeschlossen (AstraZeneca, 2015a; Merck, 2015). Als Annäherung an eine direkte Randomisierung der Patienten im Vergleichsarm zu Sulfonylharnstoff wurden im Placebo-Arm die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu Placebo innerhalb von drei Monaten, im Rahmen der SOC-Behandlung, einen Sulfonylharnstoff hinzubekommen haben (Zielpopulation zVT). Durch die unterschiedliche Selektion in den beiden Behandlungsarmen bleibt die Randomisierung nicht erhalten, was zu einer unausgeglichene Patientenzahl zwischen den Behandlungsarmen und zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führt. Die qualitative Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- bzw. Endpunktebene ist für den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit als mäßig zu bezeichnen und die Aussagesicherheit der Studie D1680C00003 möglicherweise deshalb reduziert. Dem Verzerrungspotenzial wurde Rechnung getragen, indem von diesen Daten höchstens Anhaltspunkte abgeleitet wurden. Ergänzend zum Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Gesamtstudienpopulation der Studie D1680C00003 herangezogen, da diese die beste verfügbare Evidenz hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin darstellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Studie D1680C00003 wird jedoch nur die Zielpopulation zVT herangezogen, da diese dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Eine Meta-Analyse wurde für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht durchgeführt, da dieses Vorgehen in der Erstbewertung von Onglyza[®] vom G-BA bereits als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013d). Die Studie D1680C00003 wurde ebenfalls

nicht für eine Meta-Analyse herangezogen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden Studien unterscheiden.

Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Der Surrogatparameter Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde ausschließlich in Kombination mit dem Endpunkt Hypoglykämien berücksichtigt und findet Eingang in die Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien. Weitere Surrogatparameter fanden keine Berücksichtigung. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

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

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG, 2015). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inkl. Angabe von 95%-Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten bzw. den 95%-Konfidenzintervallen, ohne dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. Auch wurden post hoc statistische Tests unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Effektschätzer und Signifikanzen, die für die Verlängerungsphase einer Studie berechnet werden, müssen mit besonderer Vorsicht interpretiert werden, da der Anteil der Patienten, die die Studie abbrechen oder eine Notfall-Medikation erhalten, in der Verlängerungsphase ansteigt.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Sulfonylharnstoff anhand dreier RCT grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter und deutlich gleichgerichteter Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die als Beleg gewertet werden (IQWiG, 2015). Liegen Ergebnisse zu bestimmten Endpunkten in nur einer Studie vor oder sind diese verzerrt, verringert sich die Aussagesicherheit. Falls zu einem Endpunkt ausschließlich Daten der Studie D1680C00003 vorliegen, so werden davon höchstens Anhaltspunkte abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Fragestellung dieses Anwendungsgebiets betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Onglyza® als Kombinationstherapie mit Metformin ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung zugelassen, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind (AstraZeneca, 2015a).

Therapeutischer Bedarf

Gemäß evidenzbasierten Therapieleitlinien wird bei Patienten, die ihren Blutzucker unter Metformin als Monotherapie nicht mehr ausreichend kontrollieren können, nach dem Therapiealgorithmus der DDG und DGIM (deutsche Gesellschaft für innere Medizin) eine Zweifachkombination empfohlen. Als Kombinationspartner werden DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), GLP-1-Rezeptoragonisten (Glucagon-like peptide-1), Glukosidasehemmer, Insulin (häufig Verzögerungsinsulin), SGLT-2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe/Glinide oder Pioglitazon genannt, wobei darauf hingewiesen wird, dass bei der Auswahl der

Kombinationen die Multimorbidität des Patienten und die individuellen Patientenpräferenzen berücksichtigt werden müssen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Einige dieser Antidiabetika (z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide) bewirken eine Gewichtszunahme und das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Glitazone sind aufgrund eines erhöhten Risikos für Frakturen und kardiovaskuläre Ereignisse in Deutschland nicht mehr zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig (G-BA, 2010b; G-BA, 2010a) und dürfen nur noch in medizinisch begründeten Ausnahmefällen verordnet werden. Alpha-Glukosidasehemmer rufen aufgrund ihrer Wirkungsweise gastrointestinale Nebenwirkungen hervor, die beim Patienten zu einer verminderten Therapieadhärenz führen können und spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Freichel, 2014). Schließlich ist die Kombination von Sulfonylharnstoff und Metformin wegen des unklaren Sicherheitsrisikos kritisch zu sehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass Sulfonylharnstoffe das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, das vaskuläre Risiko und die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Der in der Literatur beschriebene negative Einfluss der Sulfonylharnstoffe auf kardiovaskuläre Ereignisse kann allein schon durch den Wirkungsmechanismus begründet werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). In einer aktuellen systematischen Literaturrecherche wurde dieser Zusammenhang überprüft. Die kardiovaskuläre Sicherheit (Morbidity und Mortalität) unter einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen wurde dabei in 18 der 34 relevanten systematischen Reviews und Meta-Analysen untersucht. Die Autoren der überwiegenden Anzahl an Studien zogen kein abschließendes Fazit und vertraten die Auffassung, dass weitere prospektive Evidenz zum kardiovaskulären Risiko von Sulfonylharnstoffen notwendig sei (AMS GmbH, 2014). Der geringste Anteil der Publikationen kam zu dem Ergebnis, dass die kardiovaskuläre Morbidity und/oder Mortalität unter Sulfonylharnstoffen nicht verändert ist. In einem Drittel der 18 Publikationen wurde von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko berichtet (je nach eingeschlossenen Studien im Vergleich zu Placebo oder zu anderen Antidiabetika). Für die DPP-4-Inhibitoren konnte eine Langzeitwirksamkeit nachgewiesen werden (Göke et al., 2010), wohingegen insbesondere die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe in der Regel im Behandlungsverlauf schneller nachlässt als die der anderen OAD (Kahn et al., 2006). Viele Studien beschäftigen sich mit dem Zusammenhang zwischen Sulfonylharnstoffen und dem Auftreten von Krebs. Sulfonylharnstoffe stehen unter Verdacht, mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert zu sein (AMS GmbH, 2014). In sieben der 34 relevanten systematischen Reviews oder Meta-Analysen wurde der Endpunkt Malignitäten unter einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen untersucht. Davon konnte in mehr als der Hälfte der Studien ein Zusammenhang zwischen der

Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Malignitäten (Pankreaskarzinom, Kolorektalkarzinom, Leberkarzinom sowie alle Krebsarten) hergestellt werden (AMS GmbH, 2014). In einer der betrachteten Studien konnte kein Zusammenhang hergestellt werden (Lungenkarzinom), während sich aus 2 Studien keine eindeutige Aussage ableiten ließ (für alle Krebsarten).

Die Daten der SAVOR-TIMI 53-Studie, die für das vorliegende Anwendungsgebiet post hoc analysiert wurden, bestätigen die verringerte Relevanz der Verabreichung der Sulfonylharnstoffe im aktuellen, weltweiten Versorgungsalltag der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Dabei wählten die behandelnden Ärzte für nur 39 von 1338 mit Metformin vorbehandelten Patienten eine SOC-Behandlung, die einen Sulfonylharnstoff beinhaltet, obwohl die Therapie individuell frei wählbar war (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies zeigt, dass für die meisten Patienten eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen als nicht geeignet angesehen wird und daher die Versorgungsanteile in der Praxis zurückgehen.

Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetes-Patienten, die bei unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin-Monotherapie als Add-on-Therapie zu Metformin den Blutzucker effektiv senken können, ohne die genannten Nachteile aufzuweisen. Eine solche Behandlungsoption stellt Saxagliptin dar, ein Wirkstoff aus der Klasse der DPP-4-Inhibitoren, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren die Insulinsekretion glukoseabhängig und hemmen die Glukagonsekretion. Ohne die Gefahr von Gewichtszunahmen und Hypoglykämien senkt Saxagliptin so den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration und ermöglicht somit die Erreichung der in der NVL genannten Therapieziele (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Saxagliptin (Onglyza®) als Kombinationstherapie mit Metformin verabreicht. Metformin hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität (höhere periphere Glukoseaufnahme und –verwertung). Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Saxagliptin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zur Metformin-Monotherapie führen (DeFronzo et al., 2009; EMA, 2011).

Zusatznutzen von Onglyza® als Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff)

Die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sind die Gesamtmortalität, kardio- bzw. zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, das Auftreten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, stationäre Behandlungen, weitere Folgekomplikationen, Gewichtsveränderungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere

bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierfür wurde auch der zusammengesetzte Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($<7,5\%$) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ hinzugezogen. Für die Beurteilung der Hypoglykämieraten muss das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c-Wert) bekannt sein. Durch die gemeinsame Betrachtung beider Komponenten kann beurteilt werden, ob geringere Hypoglykämieraten nicht lediglich auf eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zurückzuführen sind.

Die in der folgenden Beschreibung des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation (Zielpopulation) umfasst diejenigen Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Die Zielpopulation schließt Patienten, die nicht entsprechend der Fachinformation zu Onglyza® (AstraZeneca, 2015a) oder Metformin (Merck, 2015) behandelt wurden, aus der Analyse aus.

Die Ergebnisse für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 beziehen sich jeweils unmittelbar auf diese Zielpopulation und werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Onglyza® in Kombination mit Metformin herangezogen. Da diese Studien sowohl mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch mit der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden, sind sie für einen direkten Vergleich geeignet.

Die große, internationale, randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie D1680C00003 (SAVOR TIMI 53) wurde im Jahr 2010 initiiert und 2013 abgeschlossen. Die Studienergebnisse wurden im Rahmen mehrerer Publikationen veröffentlicht. Ziel der Studie war es, den substanzspezifischen Einfluss von Saxagliptin auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität unabhängig von der HbA1c-Reduktion zu erfassen (Scirica et al., 2011; AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013; Scirica et al., 2013). Das Studiendesign war so angelegt, dass eine optimale Versorgung aller Patienten im Sinne einer adäquaten Blutzuckerkontrolle gegeben war. Die Studie war daher nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen. Vielmehr sollte die Langzeitsicherheit einer patientenindividuellen SOC-Behandlung mit Saxagliptin gegenüber einer solchen Therapie ohne Saxagliptin untersucht werden. Die neuen Daten der Studie D1680C00003 zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin werden im vorliegenden Dossier dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens von Onglyza® herangezogen, um die Befristungsgründe der ersten, positiven Bewertung auszuräumen sowie den vom G-BA zugesprochenen Zusatznutzen zu bestärken.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden für die Studie D1680C00003 die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation sowie für die Zielpopulation zVT dargestellt. Die Zielpopulation zVT enthielt Patienten, die ausschließlich mit Metformin vorbehandelt waren und keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Im Interventionsarm wurden in dieser Auswertungspopulation nur Patienten berücksichtigt, die zu Saxagliptin randomisiert wurden und im weiteren Verlauf der Studie keine Sulfonylharnstoffe erhalten hatten. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert das Szenario der direkten Randomisierung zu Sulfonylharnstoff. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Onglyza® in Kombination mit Metformin ein

Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin (als Teil einer SOC-Behandlung, die keine Sulfonylharnstoffe beinhaltet) und Metformin+Placebo+Sulfonylharnstoff (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen DPP-4-Inhibitor beinhaltet).

Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Studie D1680C00003 wird nur die Zielpopulation zVT herangezogen. Dieses Vorgehen erfüllt die Vorgaben des G-BA für die Darstellung eines Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff. Unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen lässt diese Analyse deshalb die Beurteilung des Zusatznutzens von Saxagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff zu. Dem Verzerrungspotenzial dieses nicht-randomisierten Vergleichs wurde Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet wurden.

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 bietet die größte Evidenz zum generellen Sicherheitsprofil und insbesondere zur kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin. Die Daten der Studienpopulation dienen dazu, die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse für die Zielpopulation zVT in den Kontext der Gesamtstudie zu stellen.

Betrachtung der Gesamtmortalität

Studien D1680C00001 und D1680L00002

In den Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden die Todesfälle als unerwünschte Ereignisse berichtet und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse erhoben.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Gesamtpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) war zwar kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen identifizierbar. Jedoch zeigte sich in der Zielpopulation zVT ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe mit einem HR [95%-KI] von 0,17 [0,07;0,49] für die Gesamtmortalität. Die Gesamtmortalität war also unter einer Metformin+Saxagliptin-Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant verringert.

Gesamtbeurteilung der Gesamtmortalität

Eine Verlängerung des Lebens ist für den Patienten der wichtigste Parameter überhaupt und herausragendes Therapieziel jeder medizinischen Behandlung. Aus der Verringerung der Gesamtmortalität durch die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin ergibt sich daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, sodass sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Metformin ableiten lässt.

Betrachtung von kardio-/zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität

Patienten mit Typ-2-Diabetes haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil, wodurch es zu einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei diesen Patienten kommt. Daher empfiehlt die NVL bei der Auswahl der Therapie neben Alter und Lebenserwartung,

Lebensqualität und Patientenpräferenz auch das patientenindividuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen und (Ko-)Morbidity durch Untersuchung zu berücksichtigen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die EMA weist in ihrer Richtlinie zur Durchführung von Studien im Bereich Diabetes mellitus darauf hin, dass neue Antidiabetika vorzugsweise einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Gewicht, Blutdruck und Lipidwerte haben sollten (EMA, 2012). Weiterhin soll möglichst ausgeschlossen werden, dass die Behandlung sich negativ auf das kardiovaskuläre Risiko der Patienten auswirkt. Dafür sollten auch Patienten mit kardiovaskulärem Risiko und langer Diabetesdauer in die Studien eingeschlossen werden und die Studien eine adäquate Dauer haben. Besonderer Fokus sollte bei der Auswertung auf den Endpunkten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall liegen, aber auch die Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse sowie Revaskularisation und die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz sollten einbezogen werden.

Auch die amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) stellt besondere Anforderungen an Studien für die Zulassung neuer Antidiabetika. Gemäß der im Jahr 2008 verabschiedeten Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes fordert die FDA Maßnahmen, die bereits in den Zulassungsstudien die Erfassung eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos ermöglicht (FDA, 2008b). Dazu sollte bereits für Phase-II- und Phase-III-Studien ein unabhängiges Komitee zur Adjudizierung der kardiovaskulären Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie möglicherweise von Hospitalisierung bei akutem Koronarsyndrom oder zur Revaskularisation gebildet werden. Weiterhin sollten Patienten mit höherem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in die Zulassungsstudien eingeschlossen werden (längere Diabetesdauer, ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung). Die Studien sollten grundsätzlich so aufgesetzt sein, dass Meta-Analysen durchgeführt werden können und es sollte bereits prospektiv ein Protokoll für die statistischen Methoden der Meta-Analyse angelegt werden. Um die kardiovaskuläre Sicherheit adäquat beurteilen zu können, ist in der Regel eine Studiendauer von mindestens zwei Jahren notwendig. Wenn für einen Wirkstoff die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit nicht einwandfrei nachgewiesen werden kann, wird keine Zulassung erteilt oder eine Post-Marketing Studie zur Sicherheit des Wirkstoffs notwendig. Da der Zulassungsantrag für Saxagliptin bereits bei der FDA eingegangen war, als die Guidance im Dezember 2008 erschien, war eine Anpassung des Phase-II- und Phase-III-Studienprogramms nicht mehr möglich. Die Studie D1680C00003 wurde daher nach der Zulassung von Saxagliptin nach Auflagen der FDA durchgeführt, um die kardio- und zerebrovaskulären Risiken einer Behandlung mit Saxagliptin abzubilden.

Die Studie D1680C00003 erfüllt die von den europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörden geforderten Kriterien für Langzeitsicherheitsstudien für die Erkrankung Typ-2-Diabetes mellitus und stellt die wichtigste Evidenz zur Evaluierung des kardiovaskulären Risikos unter einer Behandlung mit Saxagliptin dar.

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 waren nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in den Sicherheitsendpunkten zu zeigen. Darüber hinaus war die Anzahl der im Rahmen der Sicherheitsevaluation aufgetretenen kardialen Ereignisse in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 gering und ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Zur Beschreibung des Zusatznutzens wird daher die kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität der Studie D1680C00003 betrachtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall war der primäre Endpunkt der Studie D1680C00003. In der Studienpopulation unterschieden sich die beiden Gruppen in diesem Endpunkt nicht. Diese Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin kein substanzeigenes kardiovaskuläres Risiko birgt und bestätigen die kardiovaskuläre Sicherheit von Onglyza®.

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigte sich für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,15 [0,05;0,66]). Für den kombinierten Endpunkt und für die Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt und den Endpunkt alle Myokardinfarkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall und den Endpunkt alle Schlaganfälle konnte aufgrund fehlender Ereignisse in der Vergleichsgruppe kein Hazard Ratio berechnet werden.

Es zeigt sich somit in der Zielpopulation zVT ein Vorteil innerhalb des Komplexes der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität.

Gesamtbeurteilung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität

Die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Vermeidung des kardiovaskulären Todes durch die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin stellt eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, so dass sich hierfür ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Metformin ableiten lässt.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Zur Prävention von Folgekomplikationen empfiehlt die aktuelle NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele einen HbA1c im Korridor von 6,5% bis 7,5% anzustreben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dabei sollen Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (insbesondere hinsichtlich Hypoglykämien und Gewichtszunahme) abgewogen werden. Kann dieser Zielwert unter Metformin als Monotherapie der ersten Wahl, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht erreicht werden, wird eine Zweifachkombination z. B. mit einem anderen oralen Antidiabetikum wie einem geeigneten Sulfonylharnstoff empfohlen. Ähnliche

Ausführungen zur Individualisierung der Therapieziele finden sich in einem aktuellen Positionspapier der Europäischen und amerikanischen Diabetesgesellschaften (ADA/EASD Consensus statement) (Inzucchi et al., 2012).

In der großen klinischen Studie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wurde gezeigt, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1% das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37% und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16% verringert (Stratton et al., 2000). In der ADVANCE Studie bewirkte die intensivierete antihyperglykämische Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression der Nephropathie und des kombinierten Endpunkts mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen (Patel et al., 2008). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar, insbesondere wenn sie unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien erreicht werden kann.

In einer Meta-Analyse prospektiv-randomisierter Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus fand sich ferner eine statistisch signifikante Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutzuckersenkung (Ray et al., 2009). Schließlich legt die Follow-up-Untersuchung der Patienten der UKPD Studie die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutzuckereinstellung auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann (Holman et al., 2008).

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Niedrige Blutzuckerwerte in der Nacht können Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), insbesondere QTc-Veränderungen hervorrufen und zu Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzstörungen führen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Des Weiteren sind z. B. auch allein lebende Senioren speziell hypoglykämiegefährdet.

Bei einem breiten Spektrum an Berufsgruppen (z. B. Bus- oder LKW-Fahrer, Patienten, die in großer Höhe oder mit gefährlichen Maschinen arbeiten oder Patienten, die im öffentlichen Dienst tätig sind, wie z. B. Polizisten) können Unterzuckerungen nicht nur zur Eigengefährdung sondern auch zur Gefährdung anderer Personen führen. Hypoglykämien beeinträchtigen die Fahrtüchtigkeit und können daher zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Juristisch wird für die Erlaubnis zum Führen eines Kraftfahrzeugs eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt (Ehlers, 2011). Aus diesem Grund kann die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff regelhaft zur Notwendigkeit von Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten führen. Dies legt den Schluss nahe, dass Sulfonylharnstoffe nicht für jede Patientengruppe verordnet werden können, sondern nur für einen beschränkten Personenkreis eine adäquate Therapieoption darstellen.

Aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle angezeigt sein, was mit einer entsprechenden Belastung für den Patienten verbunden sein kann und auch einen Anstieg der mit der Therapie assoziierten Kosten bedeutet. Erschwerend kommt hinzu, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur oder statistischen Erhebungen berichtet werden, so dass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird und dieses Problem in der Realität noch größer ist als allgemein bekannt (Inzucchi et al., 2012). Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar. Nicht zuletzt führen schwere Hypoglykämien regelhaft zu Hospitalisierung und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems (Holstein et al., 2003; Holstein et al., 2012).

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ-2-Diabetes-Patienten wurde in mehreren Studien untersucht (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Vexiau et al., 2008; Pettersson et al., 2011). Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert (Davis et al., 2005; Vexiau et al., 2008; Barnett et al., 2010; Pettersson et al., 2011). Durch die ständige Angst, eine Hypoglykämie zu erleiden, kann es zu Beeinträchtigungen z. B. beim Autofahren oder bei der Freizeitgestaltung und damit im Sozialleben kommen (Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Angst vor einer hypoglykämischen Episode kann so groß sein, dass sie zu verminderter Therapieadhärenz führt (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Dazu kommt, dass die Patienten durch häufigere Nahrungsaufnahme versuchen, den Hypoglykämien entgegenzuwirken, was sowohl die Blutzuckereinstellung erschwert als auch bei den meist übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten eine zusätzliche Gewichtszunahme zur Folge hat. Durch die oben erwähnte bedeutsame Vermeidung der Hypoglykämien könnte somit wiederum die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Im Hinblick auf die Interpretation der direkten Vergleichsstudien zwischen Saxagliptin und Sulfonylharnstoff muss berücksichtigt werden, dass Probleme der mangelnden Adhärenz in kontrollierten klinischen Studien in der Regel nicht zum Tragen kommen, was möglicherweise zu einer systematischen Nutzen-Überbewertung von Sulfonylharnstoffen in klinischen Studien im Vergleich zur praktischen Therapie führt (Alvarez Guisasola et al., 2008).

Studie D1680C00001

Bei dem Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid in der Studie D1680C00001 lag hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle keine Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsgruppen vor. Jedoch gab es in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien (OR [95%-KI] für bestätigte symptomatische Hypoglykämien: 0,01 [0,00;0,21] nach 52 Wochen, 0,01 [0,00;0,19] nach 104 Wochen). Somit zeigte die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien einen Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin (vgl. Tabelle 4-5).

Außerdem zeigte die Studie D1680C00001, dass Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Glipizid besser in der Lage war, den HbA1c-Wert unter 7,5% abzusenken ohne gleichzeitig Hypoglykämien zu induzieren. Sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI] 52 Wochen: 2,46 [1,53;3,95] bzw. 104 Wochen: 11,67 [3,73;36,52]).

Einfluss des Ausmaßes der Blutzuckersenkung und der Titration auf die Hypoglykämien:

Die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen führt zu einer sehr schnellen Blutzuckersenkung innerhalb der ersten Behandlungswochen, in denen auch die Sulfonylharnstoff-Dosis schrittweise erhöht wird. Im weiteren Verlauf der Behandlung nimmt die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoff-Behandlung ab und der HbA1c steigt langsam wieder an (J-Kurve). Die Dosis von Metformin+Saxagliptin wird hingegen nicht schrittweise erhöht und die Behandlung erzeugt grundsätzlich keine so deutliche J-Kurve, weshalb in der Studie D1680C00001 zu Woche 18 das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt war. Die Blutzuckersenkung war demnach in diesem Zeitraum mit ausgeprägter J-Kurve stärker unter der Metformin+Glipizid-Behandlung als unter einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin. Langfristig betrachtet ist aber eine Therapie mit Metformin+Saxagliptin einer Therapie mit Metformin+Glipizid nicht unterlegen, was sowohl durch die EMA als auch durch den G-BA bestätigt wurde (EMA, 2011; G-BA, 2013d).

Es ergab sich in der Studie D1680C00001 insgesamt ein deutlicher Vorteil für Metformin+Saxagliptin bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien. Bei einem erheblichen Teil der Patienten trat schon innerhalb der ersten drei Behandlungswochen mit Metformin+Glipizid die erste Hypoglykämie auf. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich alle Patienten auf der Startdosis von 5 mg Glipizid und die mittlere HbA1c-Senkung war zwischen den Behandlungsgruppen nahezu identisch. Auch im späteren Verlauf in den Phasen vergleichbarer HbA1c-Reduktion von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid (Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt) traten in der Metformin+Glipizid-Gruppe häufig bestätigte Hypoglykämien auf und nicht nur in der Phase, in der die HbA1c-Reduktion durch Metformin+Glipizid überlegen war.

Der G-BA bestätigt in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Onglyza® einen statistisch signifikanten Vorteil von Metformin+Saxagliptin in Bezug auf die Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckersenkung (G-BA, 2013d). Hinsichtlich der Titration der Sulfonylharnstoffe merkt der G-BA zwar an, dass ein Teil der beobachteten Hypoglykämien durch die Titration bedingt sein könnte, diese Titration jedoch gemäß Fachinformation der Sulfonylharnstoffe vorgesehen sei.

Damit ergibt sich aus der gemeinsamen Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien in der Studie D1680C00001 ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Studie D1680L00002

Die Blutzuckerkontrolle in der Studie D1680L00002 war in der Metformin+Glimepirid-Gruppe statistisch signifikant besser, jedoch nicht klinisch relevant, im Vergleich zur Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Zudem gab es in der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien (OR [95%-KI] für bestätigte symptomatische Hypoglykämien: 0,03 [0,00;0,18]). Aus der gemeinsamen Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien ist deshalb ein Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin abzuleiten (vgl. Tabelle 4-5).

Bezüglich des Anteils an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien gezeigt haben, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Therapieoptionen.

Einfluss des Ausmaßes der Blutzuckersenkung und der Titration auf die Hypoglykämien:

Wie oben ausgeführt erzeugt die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen eine ausgeprägte J-Kurve, die unter Metformin+Saxagliptin deutlich weniger ausgeprägt ist. In der Studie D1680L00002 war lediglich zu Woche 24 und Woche 52 das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt. Langfristig betrachtet ist eine Therapie mit Metformin+Saxagliptin einer Therapie mit Metformin+Glimepirid jedoch nicht unterlegen.

Es ergab sich in der Studie D1680L00002 insgesamt ein deutlicher Vorteil für Metformin+Saxagliptin bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien. Auch außerhalb des Zeitraums, in dem das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt war, traten im Glimepirid-Arm Hypoglykämien auf. Besonders oft war das am Beginn der Behandlung bis Woche 12 der Fall. Das Auftreten dieser Ereignisse ist daher nicht durch die zeitweise stärkere Blutzuckersenkung im Glimepirid-Arm erklärbar.

Damit ergibt sich auch aus der Studie D1680L00002 für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Glimepirid.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studie D1680C00003 war eine Sicherheitsendpunktstudie, in der gemäß Studiendesign eine optimale Versorgung aller Patienten im Sinne einer adäquaten Blutzuckerkontrolle vorgesehen war. Die Studie war daher nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen. Vielmehr sollte die Langzeitsicherheit einer patientenindividuellen SOC-Behandlung mit Saxagliptin gegenüber einer solchen Therapie ohne Saxagliptin untersucht werden. Daher sind beim vorliegenden Endpunkt die Studien D1680C00001 und D1680L00002 höher zu gewichten als die Studie D1680C00003.

In der Gesamtpopulation der Studie D1680C00003 wurde bei Patienten, die Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikante, jedoch nicht klinisch relevante, bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit Placebo+SOC behandelt wurden, beobachtet. Beim Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Zusatzanalysen zeigen jedoch, dass die erhöhte Anzahl an Hypoglykämien unter Saxagliptin-Behandlung nicht in mit Metformin, sondern in mit Sulfonylharnstoff, vorbehandelten Patienten aufgetreten ist (AstraZeneca, 2015b). Demnach führte die Saxagliptin-Gabe in Patienten, deren Blutzucker mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert war, nicht zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien.

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigten sich bezüglich der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c) sowie der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit zeigte die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien für Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Metformin+Saxagliptin (vgl. Tabelle 4-5).

Des Weiteren zeigte sich in der Studienpopulation zu allen Betrachtungszeitpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI] bei 52 Wochen: 1,79 [1,53;2,08], bei 104 Wochen: 1,60 [1,37;1,86], bei Behandlungsende: 1,40 [1,21;1,63]).

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigte sich zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung auf unter 7,5% ohne Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien kann anhand der Studie D1680C00003 weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin abgeleitet werden.

Gesamtbeurteilung der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Die NVL nennt als wichtiges Therapieziel die Erlangung einer adäquaten Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, deren Vermeidung stellt somit eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen dar. Onglyza® wurde auf Basis der Studien D1680C00001 und D1680L00002 vom G-BA bereits ein Zusatznutzen aufgrund der Vermeidung von Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckersenkung zugesprochen. (G-BA, 2013d).

Dieser Zusatznutzen wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Die Vermeidung von Hypoglykämien stellt eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen dar. Gemessen an dem Ziel, eine adäquate Blutzuckerkontrolle bei

gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung zu erreichen, ergibt sich für Onglyza® in Kombination mit Metformin unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus allen Studien (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) insgesamt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Betrachtung von stationären Behandlungen

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Der Endpunkt stationäre Behandlungen wurde in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) zeigte hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation oder Hypoglykämie keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Gesamtzahl an hospitalisierten Patienten lag in der Studienpopulation ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied der Gruppen vor. Auch die Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte sowie die mittlere Dauer der stationären Aufenthalte war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie D1680C00003 wurde für eine der Komponenten des sekundären zusammengesetzten Endpunkts, stationäre Aufnahme wegen Herzinsuffizienz, ein Ungleichgewicht zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen mit einer nominalen statistischen Signifikanz zuungunsten von Saxagliptin gefunden (HR [95%-KI]: 1,27 [1,07;1,51]. p=0,007) (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013; Scirica et al., 2014).

Primärer und sekundärer zusammengesetzter Endpunkt sowie der Endpunkt Gesamtmortalität waren bei Studienteilnehmern, bei denen zu Beginn der Studie eine Herzinsuffizienz vorgelegen hatte, ausgewogen (Scirica et al., 2014). Das deutet darauf hin, dass es für Studienteilnehmer mit einer bestehenden Herzinsuffizienz keine gegenüber der Studienpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) insgesamt unterschiedlichen Behandlungseffekte gab. Studienpatienten, die wegen einer Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden, wiesen unabhängig von der Randomisierung zu Placebo oder Saxagliptin gemeinsame Merkmale auf (FDA, 2015). Ob ein besonderes Risiko für eine stationäre Aufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz vorlag, ließ sich ungeachtet der Behandlungsgruppe anhand weniger bekannter Risikofaktoren vorhersagen. Dies waren vor allem eine Herzinsuffizienz in der Anamnese und eine eingeschränkte Nierenfunktion, beides Faktoren, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz gesichert ist (FDA, 2015). Sofern keiner dieser Faktoren vorliegt, unterliegen die Patienten keinem erhöhten Risiko einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Es konnten keine klinisch relevanten Faktoren identifiziert werden, die für ein erhöhtes Risiko (d. h. ein erhöhtes Hazard Ratio) unter Behandlung mit Saxagliptin prädiktiv sind (AstraZeneca, 2015a).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53), die auch Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren einschloss, zwar unter Saxagliptin eine erhöhte Rate von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz beobachtet wurde. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass von einem kausalen Zusammenhang auszugehen ist, zumal die Daten durch die Auswertung einer größeren Patientenpopulation nicht gestützt werden.

Außerhalb der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) wurde weder in präklinischen oder klinischen Studien noch im Rahmen des üblichen Pharmakovigilanzsystems ein Signal für Herzinsuffizienz beobachtet. Eine gepoolte Analyse von 20 aktiv- oder placebokontrollierten Studien der Phasen II und III mit 9156 Patienten, von denen 5701 mit Saxagliptin und 3455 mit Placebo oder einem aktiven Komparator behandelt wurden, zeigte kein erhöhtes Risiko für „Herzversagen“ unter Saxagliptin (Iqbal et al., 2014). Eine retrospektive nicht interventionelle Propensity Score Matching Studie auf der Grundlage von US-amerikanischen Versicherungsdaten kam zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen der stationären Aufnahme wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor gegenüber einem Sulfonylharnstoff gab. Ebenso wenig gab es einen Zusammenhang zwischen der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Sitagliptin (Fu et al., 2016). Eine andere kürzlich veröffentlichte Studie – „Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs“ – führte zu dem Schluss, dass bei den Verwendern von Saxagliptin oder Sitagliptin kein höheres Risiko für Herzinsuffizienz beobachtet wurde als für ausgewählte andere antihyperglykämische Wirkstoffe (Toh et al., 2016).

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 traten bei den mit Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff behandelten Patienten keine Ereignisse bei den stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden konnte. Weiterhin zeigte die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 für die stationären Behandlungen aufgrund instabiler Angina pectoris keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei den Hospitalisierungen zur koronaren Revaskularisation und aufgrund von Hypoglykämie traten keine Ereignisse bei den mit Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff behandelten Patienten auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden konnte. Bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten und der Dauer des stationären Aufenthalts unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant bzw. nicht klinisch relevant.

Gesamtbeurteilung der Betrachtung von stationären Behandlungen

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt stationäre Behandlungen weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin ableiten.

Betrachtung weiterer Folgekomplikationen

Neben der bereits berichteten erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität treten bei Typ-2-Diabetes mellitus weitere Folgekomplikationen im Krankheitsverlauf auf, wobei am häufigsten Vaskulopathien, Neuropathien, Nephropathien

und Retinopathien sind. Diese Folgeerkrankungen beeinflussen die Krankheitsschwere, schränken die Lebenserwartung der Patienten ein und sind daher von hoher Relevanz.

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Der Endpunkt weitere Folgekomplikationen wurde in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 war die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, signifikant länger in Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,65 [0,57;0,74]). Dies entspricht einem langsameren Fortschreiten der Erkrankung und ist für den Patienten auch deshalb relevant, da Einschränkungen in der Lebensqualität und Stigmatisierung vermieden werden.

In der Zielpopulation zVT zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauerte, ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,24 [0,10;0,69]).

Die Studienpopulation ergab für die Veränderung der Albuminurie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die übrigen Folgekomplikationen zeigten sich keine statistisch signifikanten bzw. keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Albuminurie ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Diese kann unbehandelt bis zum kompletten Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer für den Patienten sehr belastenden Dialysebehandlung führen. Des Weiteren ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion auch ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2013).

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation, der Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut, der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten und der Änderung der Albuminurie. Für die Folgekomplikationen Zeit bis zur ersten Amputation, Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis und Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation lagen in der Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff-Gruppe keine Ereignisse vor, weshalb eine Berechnung des Hazard Ratios nicht möglich war.

Gesamtbeurteilung der weiteren Folgekomplikationen

Ein Fortschreiten der Erkrankung erhöht das diabetesbedingte Risiko für makro- und mikroangiopathische Folgekomplikationen. Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine große Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Die Verlängerung der Zeit bis zu einer Insulinbehandlung stellt eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar. Insgesamt lässt sich somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie für die Folgekomplikation Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauerte) ableiten.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Adipositas, insbesondere die viszerale/abdominelle Adipositas sowie Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie erhöhen die Insulinresistenz, welche essenziell zur Entstehung und Verschlechterung eines Typ-2-Diabetes mellitus beiträgt (Freemantle et al., 2008).

Das metabolische Syndrom¹⁷, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich (Perk et al., 2012), welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetes-Patienten darstellt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Insbesondere der Anteil der Körperfettmasse korreliert positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und es scheint, dass eine Verringerung der Fettmasse vor diesen Risikofaktoren schützen kann (Vega et al., 2006). Sämtliche nationale und internationale Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus empfehlen daher eine Gewichtsreduktion als wesentliche Grundlage der Behandlung. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher ein wichtiger Teil der Diabetestherapie. Bereits geringfügige Veränderungen des Körpergewichts haben erheblichen Einfluss auf verschiedenste metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck (Fortmann et al., 1988; Arambasic et al., 2013). Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010).

Veränderungen des Körpergewichts können sich auch auf den psychischen Zustand der Patienten positiv auswirken. Die Studie Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD) war eine fünfjährige, prospektive Beobachtungsstudie, die den Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Depression bei erwachsenen Patienten mit und ohne Diabetes zwischen 2004 und 2009 anhand des Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9)-Scores untersuchte (Grandy, 2012). In der Gruppe der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus verbesserte sich der Depressions-Score um mindestens einen Punkt bei mehr Patienten, die an Gewicht verloren hatten, als bei Patienten, die an Gewicht zugenommen hatten. Außerdem zeigten weniger Patienten, die an Gewicht abgenommen hatten, eine Verschlechterung des Depressions-Scores und des Schweregrads der Depression als Patienten, die an Gewicht zugenommen hatten. Der Schweregrad der Depression verbesserte sich bei mehr Diabetes-Patienten, die mehr als 3% bzw. mehr als 5% an Gewicht abgenommen hatten, als bei Patienten, die an Gewicht zugenommen hatten. Die Unterschiede waren statistisch signifikant.

¹⁷ Vorliegen einer viszeralen Adipositas (Bauchumfang: Männer >94 cm, Frauen >80 cm) und mindestens zwei weitere Merkmale: erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin, Bluthochdruck bzw. eine bereits behandelte Hypertonie, erhöhte Nüchternplasmaglukosespiegel oder ein bereits diagnostizierter Typ-2-Diabetes.

Die Beeinflussung des psychischen Zustands durch Gewichtsverlust bzw. Gewichtszunahme unterstreicht die Patientenrelevanz des Endpunkts Gewichtsverlust und damit die Bedeutung von Diabetestherapien, die sich günstig auf das Gewicht der Typ-2-Diabetes-Patienten auswirken.

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 hatten statistisch signifikant mehr Patienten in der Metformin+Glipizid-Gruppe als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen eine Gewichtszunahme von mehr als 5% im Vergleich zum Ausgangsgewicht (OR [95%-KI]: 0,25 [0,16;0,38] bzw. 0,25 [0,17;0,37]). Zusätzlich hatten statistisch signifikant mehr Patienten eine Gewichtsabnahme von mehr als 5% unter Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen (OR [95%-KI]: 3,87 [2,55;5,88] bzw. 3,33 [2,31;4,80]). Dadurch ergibt sich eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Symptomen bzw. Nebenwirkungen. Die anhaltende Gewichtsreduktion unterstützt das Erreichen eines wichtigen Therapieziels in der Diabetesbehandlung. Durch die bedeutsame Vermeidung relevanter Gewichtszunahmen (>5%) ergibt sich aus der Studie D1680C00001 für Onglyza® in Kombination mit Metformin ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Gewichtszunahme von über 5% (OR [95%-KI]: 0,36 [0,18;0,71]) sowie der Gewichtsreduktion von über 5% (OR [95%-KI]: 2,63 [1,29;5,37]) zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glimepirid.

Damit lässt sich aus den Ergebnissen der Studie D1680L00002 hinsichtlich der Gewichtsveränderung ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen für Onglyza® in Kombination mit Metformin ableiten.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigte sich zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC hinsichtlich der Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ (OR [95%-KI]: 0,90 [0,81;0,99]). Ansonsten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gewichtsveränderung von mehr als 5% des Ausgangsgewichts.

Auch in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gewichtsveränderung von >5% des Ausgangsgewichts.

Somit kann aus den Ergebnissen der Studie D1680C00003 zur Gewichtsveränderung weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin abgeleitet werden.

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 eine anhaltende Gewichtsreduktion und damit die bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Reduktion des Körpergewichts stellt ein wichtiges Ziel der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Eine Gewichtsreduktion um rund 5% wird auch vom Patienten direkt wahrgenommen und kann sich auf den psychischen Zustand des Patienten positiv auswirken. Daher handelt es sich hierbei um eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Die Vermeidung einer Gewichtszunahme, die häufig die Folge einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist, stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Daraus ergibt sich hinsichtlich der Gewichtsveränderung ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff. Auch die aktuelle Leitlinie der Deutschen Adipositas Gesellschaft empfiehlt Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem BMI ≥ 30 kg/m² bei unzureichender glykämischer Kontrolle (HbA1c-Zielbereich 6,5-7,5%) unter Metformin keine Therapie mit Sulfonylharnstoffen/Gliniden (Deutsche Adipositas Gesellschaft, 2014).

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D)

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Weder für die Studienpopulation noch für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 gab es klinisch relevanten Behandlungsunterschiede bezüglich der visuellen Analogskala des Gesundheitsfragebogens EQ-5D (EQ-5D VAS).

Gesamtbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Somit kann für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin abgeleitet werden.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen ergibt sich in der Studie D1680C00001 nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,74 [0,56;0,98]). Nach 104 Wochen war der Behandlungsunterschied für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen jedoch nicht statistisch signifikant. Die beiden Gruppen in der Studie D1680C00001 unterschieden sich nach 52 Wochen und 104 Wochen nicht statistisch signifikant bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und des Studienabbruchs aufgrund

unerwünschter Ereignisse. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergab sich zu Woche 104 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin bezüglich der Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 3,75 [1,04;13,55]). Der Unterschied ist jedoch nicht fazitrelevant, da die untere Grenze des Konfidenzintervalls zu nahe am Nulleffekt liegt.

In der Studie D1680L00002 unterschieden sich die beiden Gruppen nach 52 Wochen und 104 Wochen nicht statistisch signifikant bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, bezüglich des Studienabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse und bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse.

Aus den Studien D1680C00001 und D1680L00002 kann somit weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin abgeleitet werden.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede der Gruppen in Bezug auf die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Zudem gab es in der Studienpopulation keinen Auffälligkeiten hinsichtlich der Pankreatitis-Fälle und im Speziellen der akuten Pankreatitis.

In der Zielpopulation zVT ergab sich für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff+SOC-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,32 [0,12;0,82]) und der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,90]). In Bezug auf die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Darüber hinaus lag ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auffälligkeiten der Leber zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 0,17 [0,04;0,80]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden.

Damit ergibt sich aus der Studie D1680C00003 für die unerwünschten Ereignisse ein beträchtlicher Zusatznutzen für Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern. Aufgrund der relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie der bedeutsamen Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen

beträchtlichen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen in den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 zeigten in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Tabelle 4-127: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	D1680C00001	D1680L00002	D1680C00003 (ZP zVT)	Wahrscheinlichkeit und Aumaß des Zusatznutzens (ZN)
Gesamtmortalität (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,17 [0,07;0,49]	Anhaltspunkt für erheblichen ZN
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität				
Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI])	1,06 [0,56;1,98] ¹ 0,97 [0,57;1,66] ²	0,57 [0,30;1,08]	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Kombinierter Endpunkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,54 [0,20;2,20]	Kein ZN/Schaden
Kardiovaskulärer Tod (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,15 [0,05;0,66]	Anhaltspunkt für erheblichen ZN
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,71 [0,15;12,62]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Schlaganfall (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,80 [0,17;14,19]	Kein ZN/Schaden
Alle Schlaganfälle (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien				
HbA1c-Senkung (MWD (SE) [95%-KI])	0,09 (0,056) [-0,02;0,20] ¹ 0,00 (0,057) [-0,11;0,11] ²	0,20 (0,051) [0,10;0,30]^a	-0,12 (0,175) [-0,47;0,22] ¹ -0,03 (0,181) [-0,39;0,33] ² 0,04 (0,180) [-0,32;0,39] ³	Kein ZN/Schaden
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	0,01 [0,00;0,21]¹ 0,01 [0,00;0,19]²	0,03 [0,00;0,18]	0,24 [0,03;1,93] ¹ 0,29 [0,04;2,36] ² 0,35 [0,04;2,79] ³	Beleg für beträchtlichen ZN
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	0,20 [0,01;4,18] ¹ 0,20 [0,01;4,18] ²	0,16 [0,02;1,37]	0,12 [0,01;1,08]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung	Zusatznutzen¹ Zusatznutzen²	Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen ¹ Kein Zusatznutzen ² Kein Zusatznutzen ³	Beleg für beträchtlichen ZN

Endpunkt	D1680C00001	D1680L00002	D1680C00003 (ZP zVT)	Wahrscheinlichkeit und Aumaß des Zusatznutzens (ZN)
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	2,46 [1,53;3,95]¹ 11,67 [3,73;36,52]²	1,17 [0,77;1,76]	1,13 [0,40;3,15] ¹ 1,56 [0,51;4,78] ² 1,23 [0,44;3,47] ³ 1,28 [0,46;3,56] ⁴	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Stationäre Behandlungen				
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von...				
Herzinsuffizienz (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
instabiler Angina pectoris (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,40 [0,08;7,27]	Kein ZN/Schaden
koronarer Revasku- larisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Hypoglykämie (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Patienten mit stationärem Aufenthalt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,67 [0,33;1,36]	Kein ZN/Schaden
Gesamtdauer pro Patient (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	2,40 (1,7141) [-0,96;5,76]	Kein ZN/Schaden
Dauer pro Aufenthalt (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	1,50 (0,6002) [0,32;2,68]^a	Kein ZN/Schaden
Weitere Folgekomplikationen				
Zeit bis zur/zum ersten...				
Amputation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
peripheren Revasku- larisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,08 [0,01;1,68]	Kein ZN/Schaden
symptomatischen renalen Ereignis (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
chronischen Dialyse und/oder Nieren- transplantation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,06 [0,01;1,24]	Kein ZN/Schaden
Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,24 [0,10;0,69]	Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN

Endpunkt	D1680C00001	D1680L00002	D1680C00003 (ZP zVT)	Wahrscheinlichkeit und Aumaß des Zusatznutzens (ZN)
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin – Quotienten (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	-0,50 (1,4542) [-3,35;2,35] ¹ -7,80 (7,5566) [-22,61;7,01] ² -6,61 (7,5960) [-21,50;8,27] ³	Kein ZN/Schaden
Änderungen der Albuminurie (OR [95%-KI]) ⁵	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Gewichtsveränderung				
Patienten mit Gewichts- zunahme >5% (OR [95%-KI])	0,25 [0,16;0,38]¹ 0,25 [0,17;0,37]²	0,36 [0,18;0,71]	1,07 [0,32;3,54] ¹ 0,84 [0,19;3,75] ² 0,83 [0,29;2,42] ³	Beleg für beträchtlichen ZN
Patienten mit Gewichts- reduktion >5% (OR [95%-KI])	3,87 [2,55;5,88]¹ 3,33 [2,31;4,80]²	2,63 [1,29;5,37]	0,99 [0,30;3,30] ¹ 0,81 [0,23;2,88] ² 0,91 [0,34;2,39] ³	Beleg für beträchtlichen ZN
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)⁵	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE (OR [95%-KI])	0,74 [0,56;0,98]^{1,b} 0,77 [0,57;1,03] ²	1,00 [0,74;1,35]	0,32 [0,12;0,82]	Anhaltspunkt für geringen ZN
Gesamtrate SUE (OR [95%-KI])	1,13 [0,70;1,82] ¹ 0,98 [0,66;1,47] ²	1,32 [0,81;2,15]	0,46 [0,23;0,90]	Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN
Studienabbrüche aufgrund von UE (OR [95%-KI])	0,95 [0,48;1,86] ¹ 0,87 [0,48;1,59] ²	1,48 [0,68;3,23]	1,49 [0,20;11,07]	Kein ZN/Schaden
UE von speziellem Interesse (OR [95%-KI]) ³				
Auffälligkeiten der Leber (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,17 [0,04;0,80]	Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN
Knochenbrüche (OR [95%-KI])	3,75 [1,04;13,55]^{2,b}	Nicht statistisch signifikant	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; SE: Standardfehler; ZN: Zusatznutzens; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie a: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant b: Statistisch signifikant, aber nicht fazitrelevant ¹ 52 Wochen ² 104 Wochen ³ Behandlungsende ⁴ LOCF ⁵ Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet				

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Onglyza® als Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff)

Die drei im vorliegenden Modul herangezogenen Studien wiesen eine hohe methodische Qualität auf. Für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 ist insgesamt von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und einem niedrigen Verzerrungspotenzial, für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 hingegen von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit und einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dem Verzerrungspotenzial der Studie D1680C00003 wurde Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet wurden. Die Ergebnisse der Studie D1680C00003 werden zur Ableitung des Gesamtfazits zum Zusatznutzen von Saxagliptin gemäß der AMNutzenv §5 Abs. 5 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Sie bestätigen das generelle Sicherheitsprofil von Saxagliptin und zeigen insbesondere die Sicherheit einer Behandlung von Onglyza® in Kombination mit Metformin im Hinblick auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Endpunkte.

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus weisen häufig makro- und mikrovaskuläre Begleit- und Folgeerkrankungen auf (Häussler et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei Typ-2-Diabetes-Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Matthaei et al., 2009; Häussler et al., 2010; Kellerer und Häring, 2011); beispielsweise ist die Rate für kardiovaskulären Tod bei Typ-2-Diabetes-Patienten etwa 1,7-mal höher als bei Erwachsenen ohne Diabetes (American Diabetes Association, 2016). Makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen resultieren in Schädigungen der großen und kleinen Blutgefäße. Insbesondere infolge von arteriosklerotischer Verengung der Herzkranzgefäße kommt es zu einer schlechteren Durchblutung und somit zu einer Sauerstoffmangelversorgung des Herzmuskels. Hierdurch ist das makrovaskuläre Risiko vor allem für koronare Herzkrankheiten, Myokardinfarkt, Schlaganfälle sowie periphere arterielle Verschlusskrankheiten deutlich erhöht. Der mit dem Typ-2-Diabetes mellitus vielfach einhergehende Bluthochdruck steigert das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten zusätzlich. So weisen Typ-2-Diabetes-Patienten mit arterieller Hypertonie ein viermal höheres kardiovaskuläres Risiko als Nicht-Diabetiker auf. Todesursache ist bei etwa 50% der Betroffenen ein Myokardinfarkt bei koronarer Herzkrankheit und in 30% der Fälle ein Schlaganfall (dokteronline.com, 2014).

Ein Myokardinfarkt ist für den Betroffenen ein lebensbedrohliches Ereignis, das häufig mit Atemnot, starken Schmerzen und Todesangst einhergeht. Die Folgen sind Krankenhauseinweisungen, oft invasiven Behandlungen wie Stent- und Bypass-Operationen sowie häufig bleibende Folgeschäden und ein erhöhtes Risiko, einen weiteren Infarkt zu erleiden. Bei Diabetes-Patienten weisen Myokardinfarkte oftmals einen atypischen und symptomarmen Verlauf auf und werden daher erst verzögert erkannt und behandelt (Davis et al., 2004). Die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen stellt daher ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch antidiabetische Wirkstoffe sollte daher ausgeschlossen werden (EMA, 2012). Weiterhin weist die EMA in

ihrer Richtlinie zur Durchführung von Studien im Bereich Diabetes mellitus (EMA, 2012) darauf hin, dass neue Antidiabetika vorzugsweise einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren haben sollten. Auch die FDA fordert seit 2008 den Ausschluss eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos von neuer antidiabetischer Arzneimittel bereits vor Marktzulassung (FDA, 2008b). Die Studie D1680C00003 war als Langzeit-Studie zur Untersuchung der kardio- bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität unter einer Saxagliptintherapie zusätzlich zu einer optimierten Begleittherapie (Standard of Care, SOC) im Vergleich zu einer optimierten Begleittherapie ohne Saxagliptin angelegt. Die Ergebnisse der Studie D1680C00003 – zusammen mit denen der Studien D1680C00001 und D1680L00002 – weisen den medizinischen Zusatznutzen von Onglyza®, insbesondere unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nach.

Die kardiovaskuläre Sicherheit (Morbidität und Mortalität) von Sulfonylharnstoffen konnte auf Grundlage der bestehenden Evidenz noch nicht abschließend bewertet werden (AMS GmbH, 2014), weshalb weitere prospektive Evidenz notwendig ist. Zudem lässt die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe im Behandlungsverlauf oftmals nach. Außerdem bewirken diese häufig eine Gewichtszunahme und das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien. Dementsprechend verlieren die Sulfonylharnstoffe im Versorgungsalltag an Bedeutung. Die Daten der Studie D1680C00003, die für das vorliegende Anwendungsgebiet post hoc analysiert wurden, bestätigen die verringerte Relevanz der Verabreichung der Sulfonylharnstoffe im aktuellen weltweiten Versorgungsalltag der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Dies zeigt, dass für die meisten Patienten eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen als nicht geeignet angesehen wird und daher die Versorgungsanteile in der Praxis zurückgehen.

Ohne die Gefahr von Gewichtszunahmen und Hypoglykämien senkt Saxagliptin den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration und ermöglicht somit die Erreichung der in der NVL genannten Therapieziele. Wie die DPP-4-Inhibitoren im Allgemeinen, erwies sich Saxagliptin als dauerhaft wirksam. Zusätzlich wird in diesem Dossier die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin für Typ-2-Diabetes-Patienten bestätigt. Die Studie D1680C00003 soll dazu dienen, den medizinischen Zusatznutzen von Onglyza® unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nachzuweisen. Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse mit der Evidenzstufe 1b **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Metformin**. Dieser Zusatznutzen begründet sich zum einen auf der in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 gezeigten bedeutsamen Vermeidung der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle. Hypoglykämien sind für die Patienten überaus belastend und können potenziell lebensgefährlich sein. Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. Zudem mindert das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Folglich begründete auch der G-BA den bereits attestierten Zusatznutzen in der Erstbewertung von Onglyza® in der

Kombinationsindikation mit Metformin mit einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) (G-BA, 2013d). Aus den Studien D1680C00001 und D1680L00002 ergab sich außerdem ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf die Gewichtsveränderung. Das Körpergewicht hat einen wichtigen Einfluss auf metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck. Zudem korreliert der Anteil der Körperfettmasse positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher ein wichtiger Teil der Diabetestherapie.

Zum anderen bestätigte die international angelegte, randomisierte, doppelblinde, klinische Langzeit-Vergleichsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin. In der Gesamtstudie führte die Gabe von Saxagliptin zusätzlich zu einer etablierten Basistherapie im Vergleich zu Placebo zu keiner Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, wie die vergleichbaren Inzidenzen für den primären kombinierten Endpunkt (MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) sowie für den sekundären kombinierten Endpunkt (MACE+Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation) und für die Gesamtmortalität belegen. Zudem gab es in der Studienpopulation keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Pankreatitis-Fälle und im Speziellen der akuten Pankreatitis.

Auch die Ergebnisse im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen die Sicherheit von Saxagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin. Die Daten aus der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigen im Hinblick auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität sowie weiterer Folgekomplikationen keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Metformin und einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff. Bezüglich der Gesamtmortalität und des kardiovaskulären Todes zeigen sich sogar Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen für Onglyza®. In der Gesamtabwägung des Zusatznutzens werden jedoch Ergebnisse mit der Aussagesicherheit „Beleg“ vorrangig betrachtet. Darüber hinaus zeigt sich ein Vorteil für Onglyza® in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauerte). Ein Fortschreiten der Erkrankung erhöht das diabetesbedingte Risiko für makro- und mikroangiopathische Folgekomplikationen. Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine große Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Auch für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, und für das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse „Auffälligkeiten der Leber“ gab es in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 einen Vorteil für Onglyza® als Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff. Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern.

Mittels der dargestellten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin anhand der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 konnte auch die Langzeitsicherheit dieses Wirkstoffs nachgewiesen und somit die Befristungsgründe des G-BA vollumfänglich adressiert und ausgeräumt werden.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass das vorliegende Modul zur Neubewertung von Saxagliptin als Kombinationstherapie mit Metformin den initial vergebenen Zusatznutzen bestätigen und auf Basis einer breiteren Datenbasis sogar bestärken konnte. Die Befristungsgründe zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin konnten mittels der vorgelegten Evidenz adäquat adressiert und entkräftet werden. Auf Basis des bereits bestätigten Zusatznutzens aufgrund der Vermeidung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien sowie aufgrund des Nachweises der kardiovaskulären Sicherheit ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Metformin im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen.**

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 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 18 Jahren und älter, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) 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

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Angaben zum HbA1c-Wert gelten als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien.

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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Studie	Titel	Quellen
D1680C00001 (CV181054)	A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulfonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone	Studienbericht (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011) inklusive Zusatzanalysen Registereinträge <i>clinicaltrials.gov</i> [NCT00575588}] (ClinicalTrials.gov, 2016b) <i>WHO ICTRP</i> [EUCTR2007-003998-55-FI] (ICTRP Search Portal, 2016c) <i>EU-CTR</i> [2007-003998-55] (EU Clinical Trials Register, 2016c) <i>PharmNet.Bund</i> [2007-003998-55-4033564] (PharmNet.Bund, 2016a) Publikationen (Göke et al., 2010; Göke et al., 2013)
D1680L00002	A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase 3b/4 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy	Studienbericht (AstraZeneca, 2012) inklusive Zusatzanalysen Registereinträge <i>clinicaltrials.gov</i> [NCT01006603] <i>WHO ICTRP</i> [NCT01006603] (ICTRP Search Portal, 2016d) [EUCTR2009-012816-41-SE] (ICTRP Search Portal, 2016a) <i>EU-CTR</i> [2009-012816-41] (EU Clinical Trials Register, 2016b) <i>PharmNet.Bund</i> [2009-012816-41-4035499] (PharmNet.Bund, 2016c) Publikationen (Schernthaler et al., 2015)

Studie	Titel	Quellen
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	SAVOR - Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IV Trial to Evaluate the Effect of Saxagliptin on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes	Studienbericht (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013) inklusive Zusatzanalysen Registereinträge <i>clinicaltrials.gov</i> [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016a) <i>WHO ICTRP</i> [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) <i>EU-CTR</i> [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016a) <i>PharmNet.Bund</i> [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016b) Publikationen (Scirica et al., 2011; Krempf, 2013; Mosenzon et al., 2013; Scirica et al., 2013; Spinar und Smahelova, 2013; Krempf, 2014; Raz et al., 2014; Scirica et al., 2014; Leibowitz et al., 2015; Leiter et al., 2015; Mosenzon et al., 2015; Udell et al., 2015; Cavender et al., 2016)

4.7 Referenzliste

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

- [1] Alvarez Guisasola, F., Tofe Povedano, S., Krishnarajah, G., et al. 2008. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 10 Suppl 1, 25-32.
- [2] American Diabetes Association. 2016. Statistics About Diabetes. Verfügbar: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/> [Aufgerufen am 31.05.2016].
- [3] AMS GmbH 2014. Anhang 1. Literatur-Recherche zur Untersuchung des Sicherheitsprofils (Hypoglykämien, Gewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignitäten) von Sulfonylharnstoffen.
- [4] Arambasic, J., Mihailovic, M., Uskokovic, A., et al. 2013. Alpha-lipoic acid upregulates antioxidant enzyme gene expression and enzymatic activity in diabetic rat kidneys through an O-GlcNAc-dependent mechanism. *European journal of nutrition*, 52, 1461-73.
- [5] AstraZeneca 2012. A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase 3b/4 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin

- Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. *D1680L00002 Clinical Study Report*
- [6] AstraZeneca. 2015a. Fachinformation Onglyza[®], Stand 10/2015.
- [7] AstraZeneca. 2015b. SAVOR sNDAs for Onglyza (22-350/S-014) and Kombiglyze XR (200-678/S-013). Briefing Document for Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM442061.pdf> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [8] AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb 2011. A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulfonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone. *D1680C00001 Short term+Long term Clinical Study Report*.
- [9] AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb 2013. SAVOR - Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IV Trial to Evaluate the Effect of Saxagliptin on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes. *SAVOR-TIMI 53 Clinical Study Report*
- [10] Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*, 64, 1121-9.
- [11] Breuer T.G.K., Abd El Aziz M.S. & Meier J.J. 2014. Therapieoptionen des Diabetes mellitus Typ 2 bei hospitalisierten Patienten. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 9, R9-R20.
- [12] Brooks, R. 1996. EuroQol: the current state of play. *Health policy*, 37, 53-72.
- [13] Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., et al. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*, 50, 683-91.
- [14] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale Versorgungsleitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes., Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [15] Cavender, M. A., Scirica, B. M., Raz, I., et al. 2016. Cardiovascular Outcomes of Patients in SAVOR-TIMI 53 by Baseline Hemoglobin A1c. *The American journal of medicine*, 129, 340 e1-8.
- [16] ClinicalTrials.gov. 2016a. NCT01107886 - Titel: Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications (SAVOR- TIMI 53). Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01107886> [Aufgerufen am 04.04.2016].
- [17] ClinicalTrials.gov. 2016b. NCT00575588 - Titel: 52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period.

- Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00575588> [Aufgerufen am 04.04.2016].
- [18] ClinicalTrials.gov. 2016c. NCT01006603 - Titel: Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin (GENERATION). Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006603> [Aufgerufen am 04.04.2016].
- [19] Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., et al. 2007. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 115, 2344-51.
- [20] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 21, 1477-83.
- [21] Davis, T. M., Fortun, P., Mulder, J., et al. 2004. Silent myocardial infarction and its prognosis in a community-based cohort of Type 2 diabetic patients: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*, 47, 395-9.
- [22] Deeks, J. J., Higgins, J. P. & Altman, D. G. 2008. *Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, The Cochrane Collaboration.
- [23] DeFronzo, R. A., Hissa, M. N., Garber, A. J., et al. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*, 32, 1649-55.
- [24] Deutsche Adipositas Gesellschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0. April 2014. Verfügbar: http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf [Aufgerufen am 19.2.2015].
- [25] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2010a. NVL Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Langfassung. Version 2.8 Februar 2010. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Fuss-lang-ddg-2.8-100215.pdf [Aufgerufen am 25.02.2015].
- [26] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2010b. NVL Typ-2-Diabetes: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. Langfassung Version 2.6 Februar 2010. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_T2DM_Netzhaut-lang-ddg-2.6_100215.pdf [Aufgerufen am 05.12.2014].
- [27] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2012. *Die meisten Amputationen in Deutschland sind Folge von Diabetes – und ließen sich verhindern (Pressemeldung)* [Online]. Adresse: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/presse/ddg-pressemeldungen/meldungen-detailansicht/article/die-meisten-amputationen-in-deutschland-sind-folge-von-diabetes-und-liessen-sich-verhindern.html> [Aufgerufen am 05.12.2014].
- [28] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2013. NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung 1. Auflage. Version 5. September 2010. Zuletzt geändert: Mai 2013. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM_Nierenerkrankungen_lang_Mai_2013.pdf [Aufgerufen am 19.02.2015].

- [29] dokteronline.com. 2014. Diabetes und das Herz. Verfügbar: <http://www.dokteronline.com/de/blog/diabetes-erhoht-das-kardiovaskulare-risiko/> [Aufgerufen am 31.05.2016].
- [30] Ehlers, P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *kliniker*, 40 (6+7), 296-299.
- [31] EMA. 2011. EPAR Assessment report for Komboglyze. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf [Aufgerufen am 12.10.2012].
- [32] EMA. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf [Aufgerufen am 02.12.2014].
- [33] EU Clinical Trials Register. 2016a. 2009-017358-10 - Titel: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IV Trial to Evaluate the Effect of Saxagl. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017358-10 [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [34] EU Clinical Trials Register. 2016b. 2009-012816-41 - Titel: 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 Ty. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41 [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [35] EU Clinical Trials Register. 2016c. 2007-003998-55 - Titel: A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55 [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [36] EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy*, 16, 199-208.
- [37] FDA. 2008a. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE). Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf> [Aufgerufen am 06.02.2015].
- [38] FDA. 2008b. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Verfügbar: www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf [Aufgerufen am 02.12.2014].
- [39] FDA. 2015. Briefing material: NDA 22350: Saxagliptin (Onglyza), NDA 200678: Saxagliptin/Metformin (Kombiglyze XR). Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee meeting. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM442060.pdf> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [40] Fortmann, S. P., Haskell, W. L. & Wood, P. D. 1988. Effects of weight loss on clinic and ambulatory blood pressure in normotensive men. *The American journal of cardiology*, 62, 89-93.

- [41] Freemantle, N., Holmes, J., Hockey, A., et al. 2008. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*, 62, 1391-6.
- [42] Freichel, M., Mengel, K. 2014. Antidiabetika. In: SCHWABE U., P. D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2014*. Springer.
- [43] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [44] Fu, A. Z., Johnston, S. S., Ghannam, A., et al. 2016. Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: An Observational Study. *Diabetes Care*, DOI: 10.2337/dc15-0764.
- [45] G-BA. 2010a. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf [Aufgerufen am 25.02.2015].
- [46] G-BA. 2010b. G-BA schließt Glinide und Glitazone zur Diabetes-Therapie von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV aus - Pressemitteilung. 18. Verfügbar: <http://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/342/> [Aufgerufen am 19.02.2015].
- [47] G-BA. 2012. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) vom 11.12.2012. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1615/2012-12-11_AM-RL-SN-Studie%C2%A792-Glinide.pdf [Aufgerufen am 03.12.2014].
- [48] G-BA. 2013a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2015].
- [49] G-BA. 2013b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013. *BAnz AT 06.12.2013 B2* [Online]. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2014].
- [50] G-BA. 2013c. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013. *BAnz AT 12.11.2013 B3* [Online]. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_BAnz.pdf [Aufgerufen am 03.12.2014].
- [51] G-BA. 2013d. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/downloads/40->

- 268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 07.12.2015].
- [52] G-BA 2014a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-081 Saxagliptin+Metformin.
- [53] G-BA. 2014b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) vom 23. Januar 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1899/2014-01-23_AM-RL-III_Studie%20%C2%A792-Glinide_BAnz.pdf [Aufgerufen am 13.01.2015].
- [54] Göke, B., Gallwitz, B., Eriksson, J., et al. 2010. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *International journal of clinical practice*, 64, 1619-31.
- [55] Göke, B., Gallwitz, B., Eriksson, J. G., et al. 2013. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: Long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *International journal of clinical practice*, 67, 307-16.
- [56] Gomez, G., Gomez-Mateu, M. & Dafni, U. 2014. Informed choice of composite end points in cardiovascular trials. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 7, 170-8.
- [57] Grandy, S. 2012. Association of Self-Reported Weight Change and Quality of Life, and Exercise and Weight Management Behaviors Among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: The SHIELD Study. *Cardiology Research and Practice*, 7.
- [58] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., et al. 2011. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein. Verfügbar: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp10.pdf [Aufgerufen am 08.11.2013].
- [59] Hauner, H., Köster, I. & Schubert, I. 2007. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004. *Dtsch Arztebl* 104, A2799-805.
- [60] Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: DE, D. (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- [61] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [62] Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., et al. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 359, 1577-89.
- [63] Holstein, A., Plaschke, A. & Egberts, E. H. 2003. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia--a prospective population-based study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 111, 364-9.
- [64] Holstein, A., Patzer, O. M., Machalke, K., et al. 2012. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care*, 35, 972-5.
- [65] ICTRP Search Portal. 2016a. EUCTR2009-012816-41-SE - Titel: 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. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012816-41-SE> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [66] ICTRP Search Portal. 2016b. EUCTR2009-017358-10-HU - Titel: Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017358-10-HU> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [67] ICTRP Search Portal. 2016c. EUCTR2007-003998-55-FI - Titel: A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003998-55-FI> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [68] ICTRP Search Portal. 2016d. NCT01006603 - Titel: Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006603> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [69] IMS Health. 2016. IMS[®] Disease Analyzer. Diabetes - Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza. Therapieschemata und Patientencharakteristika. Datenstand: 11/2015.
- [70] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35, 1364-79.
- [71] Iqbal, N., Parker, A., Frederich, R., et al. 2014. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*, 13, 33.
- [72] IQWiG. 2007. IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 24 Rapid Report - Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf [Aufgerufen am 01.12.2014].
- [73] IQWiG. 2009a. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 19.02.2015].
- [74] IQWiG. 2009b. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2 IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 65 [Online], Auftrag A05-08 Version 1.0 Stand: 14.10.2009. Verfügbar: www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 19.2.2015].

- [75] IQWiG. 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 144: Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. Stand: 29.11.2012. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20Absatz%20b%20SGB%20V.pdf [Aufgerufen am 12.01.2015].
- [76] IQWiG. 2013. IQWiG-Berichte – Nr. 174 Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 09.12.2015].
- [77] IQWiG. 2015. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Aufgerufen am 09.12.2015].
- [78] Ismail-Beigi, F., Craven, T., Banerji, M. A., et al. 2010. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 376, 419-30.
- [79] Janssen, M. F., Lubetkin, E. I., Sekhobo, J. P., et al. 2011. The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28, 395-413.
- [80] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*, 355, 2427-43.
- [81] Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: HÄRING HU, G. B., MÜLLER-WIELAND D, USADEL KH, MEHNERT H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- [82] Kerner, W. & Brückel, J. 2012. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Praxisempfehlung der DDG – Aktualisierung 10/2012* [Online]. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS_S2-12_Praxisempfehlungen_Kerner-Brueckel_S84-87.pdf [Aufgerufen am 18.11.2013].
- [83] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2012-B-027- Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- [84] Krempf, M. 2013. Study on the risk reduction of cardiovascular events with saxagliptin in type 2 diabetic patients (SAVOR-TIMI 53): Study and patients description. [French]. *Medecine des Maladies Metaboliques*, 7, 354-359.
- [85] Krempf, M. 2014. Study on the risk reduction of cardiovascular events with saxagliptin in type 2 diabetic patients (SAVOR-TIMI 53): Results. [French]. Etude de la saxagliptine sur la survenue d'evenements cardiovasculaires chez des patients diabetiques de type 2 (Etude SAVOR-TIMI 53) : les resultats. *Medecine des Maladies Metaboliques*, 8, 61-64.
- [86] Leibowitz, G., Cahn, A., Bhatt, D. L., et al. 2015. Impact of treatment with saxagliptin on glycaemic stability and beta-cell function in the SAVOR-TIMI 53 study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 17, 487-94.
- [87] Leiter, L. A., Teoh, H., Braunwald, E., et al. 2015. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*, 38, 1145-53.
- [88] Liebl A., Neiß A., Spannheimer A., et al. 2001. Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. *Dtsch. Med. Wschr.*, 126, 585-589.

- [89] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 6, 197-202.
- [90] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [91] Merck. 2015. Fachinformation Glucophage[®], Stand 02/2015.
- [92] Mosenzon, O., Raz, I., Scirica, B. M., et al. 2013. Baseline characteristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 29, 417-26.
- [93] Mosenzon, O., Wei, C., Davidson, J., et al. 2015. Incidence of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*, 38, 2142-50.
- [94] Parikh, S. J., Ingelgard, A., Langkilde, A. M., et al. 2013. Weight loss related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetologia*, 56 (Suppl. 1), S376-S377 (Abstract 941).
- [95] Parks, M. 2011. Center for drug evaluation and research. Summary review: linagliptin. Application Number: 201280Orig1s000. Verfügbar: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201280Orig1s000SumR.pdf [Aufgerufen am 09.02.2015].
- [96] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358, 2560-72.
- [97] Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., et al. 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 33, 1635–1701.
- [98] Pettersson, B., Rosenqvist, U., Deleskog, A., et al. 2011. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes research and clinical practice*, 92, 19-25.
- [99] PharmNet.Bund. 2016a. 2007-003998-55-4033564 - Titel: A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. Verfügbar: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [100] PharmNet.Bund. 2016b. 2009-017358-10-4036135 - Titel: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes MellitusA Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IV Trial to Evaluate the Effect of Saxagliptin on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes. Verfügbar: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Aufgerufen am 05.04.2016].

- [101] PharmNet.Bund. 2016c. 2009-012816-41-4035499 - Titel: 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. Verfügbar: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [102] Porzolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes*, 8, 125.
- [103] Ray, K. K., Seshasai, S. R., Wijesuriya, S., et al. 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373, 1765-72.
- [104] Raz, I., Bhatt, D. L., Hirshberg, B., et al. 2014. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. *Diabetes Care*, 37, 2435-41.
- [105] Robert Koch Institut. 2011. GBE Kompakt: Diabetes mellitus in Deutschland. 3/2011 2. Jahrgang. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?blob=publicationFile [Aufgerufen am 24.02.2015].
- [106] Schernthaner, G., Duran-Garcia, S., Hanefeld, M., et al. 2015. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes, obesity & metabolism*, 17, 630-8.
- [107] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2011. The design and rationale of the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53 Study. *Am Heart J*, 162, 818-825 e6.
- [108] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2013. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 369, 1317-1326.
- [109] Scirica, B. M., Braunwald, E., Raz, I., et al. 2014. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 130, 1579-88.
- [110] Seaquist, E. R., Anderson, J., Childs, B., et al. 2013. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*, 36, 1384-95.
- [111] Spinar, J. & Smahelova, A. 2013. SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vnitřní Lekarství*, 59, 1003-1007.
- [112] Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321, 405-12.
- [113] Toh, S., Hampp, C., Reichman, M. E., et al. 2016. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, DOI: 10.7326/M15-2568.
- [114] Udell, J. A., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2015. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*, 38, 696-705.

- [115] UK Prospective Study Group 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 854-65.
- [116] Vega, G. L., Adams-Huet, B., Peshock, R., et al. 2006. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91, 4459-66.
- [117] Vexiau, P., Mavros, P., Krishnarajah, G., et al. 2008. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes, obesity & metabolism*, 10 Suppl 1, 16-24.
- [118] Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie. 69. Jahrestagung der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) in New Orleans, 5. bis 9. Juni 2009.
- [119] Wing, R. R., Lang, W., Wadden, T. A., et al. 2011. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34, 1481-6.
- [120] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – 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

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.04.2016
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis Februar 2016
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	16322
2	diabet*.mp.	38145
3	NIDDM.mp.	970
4	T2DM.mp.	1888
5	1 or 2 or 3 or 4	38290
6	saxagliptin.mp.	138
7	onglyza.mp.	5
8	komboglyze.mp.	0
9	6 or 7 or 8	138
10	5 and 9	132

Datenbankname Embase Classic+Embase
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 01.04.2016
Zeitsegment 1947 bis 31.03.2016
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-
Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
(Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	735498
2	diabet*.mp.	871176
3	NIDDM.mp.	8043
4	T2DM.mp.	18816
5	1 or 2 or 3 or 4	875694
6	saxagliptin.mp.	1921
7	onglyza.mp.	245
8	komboglyze.mp.	8
9	6 or 7 or 8	1924
10	5 and 9	1769
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1311649
12	10 and 11	816

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.04.2016
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	343992
2	diabet*.mp.	526797
3	NIDDM.mp.	6832
4	T2DM.mp.	9707
5	1 or 2 or 3 or 4	528476
6	saxagliptin.mp.	396
7	onglyza.mp.	9
8	komboglyze.mp.	0
9	6 or 7 or 8	397
10	5 and 9	354
11	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	688506
12	10 and 11	146

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.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. 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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	04.04.2016
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (saxagliptin OR BMS-477118) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	72

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.04.2016
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (saxagliptin OR BMS-477118) [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	104

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.04.2016
Suchstrategie	Diabetes AND (Saxagliptin OR BMS-477118) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	32

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.04.2016
Suchstrategie	(?Saxagliptin? [Active Substance] ODER ?BMS-477118 ? [Active Substance]) UND Diabetes [Medical condition] AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Saxagliptin) für direkte Vergleiche**

#	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1	Di Lenarda A., Candido R., Cioffi G. and Bossi A. C.. 2014. [The SAVOR-TIMI 53 study]. Giornale Italiano di Cardiologia, 15(6): 335-9	Keine Vollpublikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-8
Clinicaltrials.gov	72	69 (Position 1-69)	3
ICTRP	104	100 (Position 70-169)	4
EU-CTR	32	29 (Position 170-198)	3
PharmNet.Bund	11	8 (Position 199-206)	3
Summe	$\Sigma=219$	$\Sigma=206$	$\Sigma=13$

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT00121641	Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121641	Falsche Population
2.	NCT00121667	Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121667	Falsche Vergleichstherapie
3.	NCT00295633	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With TZD Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295633	Falsche Intervention
4.	NCT00313313	A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313313	Falsche Intervention
5.	NCT00316082	Study of BMS-477118 as Monotherapy With Titration in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00316082	Falsche Intervention
6.	NCT00327015	A Phase 3 Study of BMS-477118 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327015	Falsche Population
7.	NCT00374907	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00374907	Falsche Intervention
8.	NCT00614939	Treatment Effect of Saxagliptin Compared With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614939	Falsche Population
9.	NCT00661362	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661362	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
10.	NCT00666458	18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Studiendauer zu kurz
11.	NCT00683657	Safety and Efficacy Study of Subjects That Are Taking Saxagliptin Added Onto Metformin XR Compared to Subjects Taking Metformin XR Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683657	Studiendauer zu kurz
12.	NCT00698932	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698932	Falsche Intervention
13.	NCT00757588	Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757588	Falsche Intervention
14.	NCT00857558	A Phase 2 Study of OPC-262 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857558	Falsche Intervention
15.	NCT00885378	Efficacy and Safety Study of Saxagliptin + Metformin Immediate Release (IR) Versus Metformin IR Alone in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885378	Studiendauer zu kurz
16.	NCT00918138	Study To Evaluate 24 Hour Blood Sugar Control (24-hour Mean Weighted Glucose) In Subjects That Are Taking Saxagliptin 5 mg Added Onto Metformin XR 1500 XR mg Compared To Subjects Taking Metformin XR 1500 mg Up-titrated To Metformin XR 2000 mg. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918138	Studiendauer zu kurz
17.	NCT00918879	Evaluate Saxagliptin in Adult Indian Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918879	Falsche Intervention
18.	NCT00950599	Study of Multiple Doses of Saxagliptin (BMS-477118). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950599	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT00960076	An 18 Week Efficacy and Safety Study of Saxagliptin and Metformin XR Combination in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960076	Studiendauer zu kurz
20.	NCT01006590	Efficacy and Tolerability of Saxagliptin add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006590	Falsche Vergleichstherapie
21.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128153	Falsche Intervention
22.	NCT01162876	A Clinical Pharmacology Study of Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162876	Falsche Intervention
23.	NCT01204775	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204775	Falsche Population
24.	NCT01206647	Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206647	Falsche Population
25.	NCT01242228	A Study to Assess the Safety and Efficacy of ASP1941 in Combination With Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Keine RCT
26.	NCT01267448	Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01267448	Studiendauer zu kurz
27.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319357	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
28.	NCT01434186	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination With Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434186	Falsche Population
29.	NCT01527747	Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527747	Studiendauer zu kurz
30.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552018	Studiendauer zu kurz
31.	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007	Falsche Vergleichstherapie
32.	NCT01608724	The Efficacy and Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608724	Keine RCT
33.	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059	Falsche Intervention
34.	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320	Falsche Vergleichstherapie
35.	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using „Biphase-Hyperglycemic Clamp“. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Falsche Population
36.	NCT01765270	Mechanistic Assessment of the Properties of Saxagliptin in Subjects Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765270	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
37.	NCT01768208	Metabolomic Variations in the Saxagliptin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768208	Keine RCT
38.	NCT01782261	Incretin Effect on the Immunological Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782261	Falsche Population
39.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922817	Falsche Population
40.	NCT01960205	Effect of Saxagliptin on Pre-Diabetes Mellitus and Obesity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960205	Falsche Population
41.	NCT02024477	Effect of Saxagliptin on EPCs as a Cellular Biomarker for Evaluating Endothelial Dysfunction in Early Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024477	Studiendauer zu kurz
42.	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Studiendauer zu kurz
43.	NCT02104739	Effects of Antidiabetic Medications on the Postprandial State in Prediabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104739	Falsche Population
44.	NCT02104804	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104804	Falsche Intervention
45.	NCT02182895	Safety and Efficacy of Saxagliptin for Glycemic Control in Non-Critically Ill Hospitalized Patient. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182895	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
46.	NCT02243176	24-Week, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Open-label, Active Controlled Phase IV Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Saxagliptin Compared With Acarbose When in Combination With Metformin in Patients With T2D Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243176	Falsche Vergleichstherapie
47.	NCT02273050	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin IR Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Drug Naïve Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273050	Falsche Population
48.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280486	Falsche Intervention
49.	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Falsche Intervention
50.	NCT02285985	Effects of Saxagliptin on Adipose Tissue Inflammation in Humans. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285985	Studiendauer zu kurz
51.	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081	Studiendauer zu kurz
52.	NCT02307695	The Effect of Saxagliptin on Glucose Fluctuation and Immune Regulation in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307695	Falsche Population
53.	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Keine RCT

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
54.	NCT02315495	Combining Saxagliptin and Acarbose to Improve Postprandial Glycaemia in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315495	Studiendauer zu kurz
55.	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Falsche Vergleichstherapie
56.	NCT02377388	Saxagliptin and Acute Myocardial Infarction: Effects on Platelet Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377388	Studiendauer zu kurz
57.	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β -cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Falsche Intervention
58.	NCT02407899	Protective Effects of Saxagliptin (And Vitamin D3) on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407899	Falsche Population
59.	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long -Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Without Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612	Falsche Intervention
60.	NCT02462369	Saxagliptin's Effects on Microalbuminuria Improvement in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462369	Keine Ergebnisse
61.	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404	Falsche Intervention
62.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481479	Keine RCT

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
63.	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Falsche Intervention
64.	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD3. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935	Falsche Intervention
65.	NCT02551874	A 24 Week International, Open-Label Trial With a 28 Week Extension to Evaluate the Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulfonylurea Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874	Falsche Intervention
66.	NCT02583438	Evaluate the Effect of Saxagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583438	Keine RCT
67.	NCT02597101	Anti-Inflammatory Small Drug Adjunctive Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597101	Falsche Intervention
68.	NCT02605772	Safety and Efficacy of Acarbose+Saxagliptin Compared With Metformin+Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605772	Falsche Intervention
69.	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094	Falsche Intervention
WHO ICTRP			
70.	ChiCTR-IOR-15005939	Efficacy and safety of saxagliptin-initiate new stepwise triple anti-hyperglycemic therapy in drug-naïve aging T2DM patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15005939	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
71.	ChiCTR-IPR-14005716	Comparative efficacy and safety of saxagliptin combination therapy with acarbose, or gliclazide modified release (MR), or metformin therapy in drug na?ve patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005716	Falsche Intervention
72.	ChiCTR-TRC-13003858	The study of Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor's efficacy and safety when it is applied on type 2 diabetes whose blood suger was poorly controlled with original oral antidiabetic drug. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003858	Falsche Vergleichstherapie
73.	CTRI/2009/091/000217	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Indian Patients with Type 2 Diabetes inadequate glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000217	Falsche Intervention
74.	EUCTR2006-000006-23-HU	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000006-23-HU	Falsche Vergleichstherapie
75.	EUCTR2007-004951-12-LV	A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment (Moderate, Severe, and End-Stage) with an additional 40-week, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Long-term Observational Period. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004951-12-LV	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
76.	EUCTR2007-006095-11-SE	An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformin in Comparison with Sitagliptin in combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Studiendauer zu kurz
77.	EUCTR2009-012775-10-DE	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Sub-Maximal Doses of Metformin - Prompt. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012775-10-DE	Falsche Vergleichstherapie
78.	EUCTR2009-016745-25-DE	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016745-25-DE	Falsche Population
79.	EUCTR2010-018979-16-DE	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES - ESENDI. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018979-16-DE	Falsche Vergleichstherapie
80.	EUCTR2010-019428-30-GB	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic control with the Combination of Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019428-30-GB	Falsche Intervention
81.	EUCTR2012-002407-18-GB	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002407-18-GB	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
82.	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Studiendauer zu kurz
83.	EUCTR2014-003721-18-HU	A 52-week International, Phase 3b Trial with a Blinded 104-week Long - term Extension Period to Evaluate Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003721-18-HU	Falsche Intervention
84.	EUCTR2014-003788-39-DE	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003788-39-DE	Falsche Intervention
85.	EUCTR2015-002376-24-DE	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptinin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE	Falsche Intervention
86.	EUCTR2015-002417-29-LV	Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Falsche Vergleichstherapie
87.	EUCTR2015-002676-24-ES	A study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin and dapagliflozin in combination with saxagliptin in type 2 diabetes with kidney disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002676-24-ES	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
88.	EUCTR2015-004637-27-AT	A trial to investigate the effect of a SGLT-2 inhibitor a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on glucagon levels, endogenous glucose production and lipolysis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004637-27-AT	Falsche Vergleichstherapie
89.	EUCTR2015-005549-30-SE	A study to assess direct and indirect effects of the drug dapagliflozin on pancreatic cells in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE	Falsche Intervention
90.	JPRN-UMIN000015685	Investigation of the impact of DPP-4 inhibition on serum brain natriuretic peptide level of diabetic patients with congestive heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Keine RCT
91.	JPRN-UMIN000018445	Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in diabetic patients undergoing hemodialysis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018445	Falsche Intervention
92.	NCT00121641	Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121641	Falsche Population
93.	NCT00121667	Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121667	Falsche Vergleichstherapie
94.	NCT00295633	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With TZD Therapy Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295633	Falsche Intervention
95.	NCT00313313	A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonyleureas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313313	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
96.	NCT00316082	Study of BMS-477118 as Monotherapy With Titration in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00316082	Falsche Intervention
97.	NCT00327015	A Phase 3 Study of BMS-477118 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327015	Falsche Population
98.	NCT00374907	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00374907	Falsche Intervention
99.	NCT00661362	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00661362	Falsche Vergleichstherapie
100.	NCT00683657	Safety and Efficacy Study of Subjects That Are Taking Saxagliptin Added Onto Metformin XR Compared to Subjects Taking Metformin XR Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683657	Studiendauer zu kurz
101.	NCT00698932	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00698932	Falsche Intervention
102.	NCT00757588	Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757588	Falsche Intervention
103.	NCT00770302	Assess Pharmacokinetics, Safety and Tolerability in Healthy Chinese Volunteers After Oral Doses of Saxagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770302	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
104.	NCT00885378	Efficacy and Safety Study of Saxagliptin + Metformin Immediate Release (IR) Versus Metformin IR Alone in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885378	Studiendauer zu kurz
105.	NCT00897390	Bioequivalence Study of Saxagliptin and Glucophage Combination Formulations in Healthy Subjects (B). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00897390	Falsche Population
106.	NCT00899470	Bioequivalence Study of Saxagliptin and Glucophage Combination Formulations in Healthy Subjects (A). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00899470	Falsche Population
107.	NCT00918138	Study To Evaluate 24 Hour Blood Sugar Control (24-hour Mean Weighted Glucose) In Subjects That Are Taking Saxagliptin 5 mg Added Onto Metformin XR 1500 XR mg Compared To Subjects Taking Metformin XR 1500 mg Up-titrated To Metformin XR 2000 mg. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918138	Studiendauer zu kurz
108.	NCT00918879	Evaluate Saxagliptin in Adult Indian Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918879	Falsche Intervention
109.	NCT00935467	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Saxagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935467	Falsche Population
110.	NCT00950599	Study of Multiple Doses of Saxagliptin (BMS-477118). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950599	Falsche Intervention
111.	NCT00960076	An 18 Week Efficacy and Safety Study of Saxagliptin and Metformin XR Combination in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960076	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
112.	NCT01006590	Efficacy and Tolerability of Saxagliptin add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006590	Falsche Vergleichstherapie
113.	NCT01068717	Bioequivalence Study of 2.5-mg Saxagliptin and 500-mg Glucophage in Tablets and a Fixed-dose Combination Tablet in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068717	Falsche Population
114.	NCT01068743	Bioequivalence Study of Fixed Dose Combination of 2.5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin Tablet Relative to 2.5 mg Onglyza and 850 mg Glucophage Tablets Co-Administered. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068743	Falsche Population
115.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128153	Falsche Intervention
116.	NCT01192139	Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin and 500 mg Metformin XR Tablet (Manufactured in Mt Vernon, IN) Relative to 5 mg Saxagliptin Tablet and 500 mg Metformin XR Tablet (Manufactured in Evansville, IN). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192139	Falsche Population
117.	NCT01192152	Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin XR (Manufactured in Mt Vernon, IN) Relative to 5 mg of Onglyza and 2 × 500 mg Glucophage XR. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192152	Falsche Population
118.	NCT01204775	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204775	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
119.	NCT01206647	Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01206647	Falsche Population
120.	NCT01267448	Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01267448	Studiendauer zu kurz
121.	NCT01305551	BE Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin and 500 mg Metformin HCl XR Tablet Relative to a 5 mg Saxagliptin (Onglyza™) Tablet and a 500 mg Metformin HCl XR (Glifage® XR Marketed in Brazil by Merck S.A.) Tablet Co-Administered to Healthy Subjects in the Fasted and Fed States. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01305551	Falsche Population
122.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319357	Studiendauer zu kurz
123.	NCT01365091	Bioequivalence Study of Fixed-dose Combinations and Coadministered Individual Tablets of Saxagliptin/Metformin-Brazil. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365091	Falsche Population
124.	NCT01434186	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination With Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434186	Falsche Population
125.	NCT01525225	Study of Saxagliptin, 5-Hydroxy Saxagliptin, and Metformin Concentrations/Levels in Pediatric Subjects With T2DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525225	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
126.	NCT01527747	Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527747	Studiendauer zu kurz
127.	NCT01552005	Description of Drug Utilization and Assessment of Impact of Saxagliptin on Health Status of Patients With Type 2 Diabetes in France. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552005	Keine RCT
128.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552018	Studiendauer zu kurz
129.	NCT01582308	A Study Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles for Sitagliptin, Saxagliptin and Vildagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-142). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Studiendauer zu kurz
130.	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606007	Falsche Vergleichstherapie
131.	NCT01608724	The Efficacy and Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01608724	Keine RCT
132.	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619059	Falsche Intervention
133.	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646320	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
134.	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using „Biphasic-Hyperglycemic Clamp“. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Falsche Population
135.	NCT01662999	Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662999	Falsche Population
136.	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin, Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Studiendauer zu kurz
137.	NCT01755494	A Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combinations of Saxagliptin/Metformin XR Relative to Co-Administration. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755494	Falsche Population
138.	NCT01765270	Mechanistic Assessment of the Properties of Saxagliptin in Subjects Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765270	Studiendauer zu kurz
139.	NCT01768208	Metabolomic Variations in the Saxagliptin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768208	Keine RCT
140.	NCT01874080	Bioequivalence Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874080	Falsche Population
141.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01922817	Falsche Population
142.	NCT01960205	Effect of Saxagliptin on Pre-Diabetes Mellitus and Obesity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960205	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
143.	NCT02024477	Effect of Saxagliptin on EPCs as a Cellular Biomarker for Evaluating Endothelial Dysfunction in Early Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02024477	Studiendauer zu kurz
144.	NCT02060201	Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060201	Falsche Population
145.	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Studiendauer zu kurz
146.	NCT02104739	Effects of Antidiabetic Medications on the Postprandial State in Prediabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104739	Falsche Population
147.	NCT02104804	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104804	Falsche Intervention
148.	NCT02182895	Safety and Efficacy of Saxagliptin for Glycemic Control in Non-Critically Ill Hospitalized Patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182895	Studiendauer zu kurz
149.	NCT02223065	Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223065	Falsche Population
150.	NCT02243176	24-Week, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Open-label, Active Controlled Phase IV Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Saxagliptin Compared With Acarbose When in Combination With Metformin in Patients With T2D Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243176	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
151.	NCT02273050	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin IR Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Drug Naive Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273050	Falsche Population
152.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280486	Falsche Intervention
153.	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Falsche Intervention
154.	NCT02285985	Effects of Saxagliptin on Adipose Tissue Inflammation in Humans. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285985	Studiendauer zu kurz
155.	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304081	Studiendauer zu kurz
156.	NCT02307695	The Effect of Saxagliptin on Glucose Fluctuation and Immune Regulation in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307695	Falsche Population
157.	NCT02315495	Combining Saxagliptin and Acarbose to Improve Postprandial Glycaemia in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315495	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
158.	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β -cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386943	Falsche Intervention
159.	NCT02407899	Protective Effects of Saxagliptin (And Vitamin D3) on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407899	Falsche Population
160.	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long -Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Without Control on Metformin Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419612	Falsche Intervention
161.	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471404	Falsche Intervention
162.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02481479	Keine RCT
163.	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD3. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	Falsche Intervention
164.	NCT02551874	A 24 Week International, Open-Label Trial With a 28 Week Extension to Evaluate the Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulphonylurea Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
165.	NCT02583438	Evaluate the Effect of Saxagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583438	Keine RCT
166.	NCT02597101	Anti-Inflammatory Small Drug Adjunctive Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597101	Falsche Vergleichstherapie
167.	NCT02605772	Safety and Efficacy of Acarbose+Saxagliptin Compared With Metformin+Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605772	Falsche Vergleichstherapie
168.	NCT02613897	ESR-15-11293 - Saxa/Dapa, Safety and Efficacy Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613897	Studiendauer zu kurz
169.	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681094	Falsche Intervention
EU-CTR			
170.	2006-000006-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxaglip.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000006-23	Falsche Population
171.	2007-004951-12	A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with T.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004951-12	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
172.	2007-006095-11	An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Studiendauer zu kurz
173.	2008-000976-26	A 4-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Evaluate The Efficacy and Safety of Saxagliptin in Comparison to Placebo as Add-on Treatment to Metformin XR in EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000976-26	Studiendauer zu kurz
174.	2008-001089-10	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3b Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001089-10	Falsche Intervention
175.	2009-010224-25	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.5 mg Saxagliptin, PO, BID, in Combination with Metformin in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010224-25	Studiendauer zu kurz
176.	2009-012775-10	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Pati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012775-10	Falsche Vergleichstherapie
177.	2009-016745-25	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016745-25	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
178.	2009-017061-28	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Falsche Intervention
179.	2010-018979-16	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018979-16	Falsche Vergleichstherapie
180.	2010-019428-30	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019428-30	Falsche Intervention
181.	2010-020360-38	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin (BMS-477118) as Monotherapy in Pediatric Patien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020360-38	Falsche Intervention
182.	2010-024568-16	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patie.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024568-16	Falsche Population
183.	2011-006300-12	Pilot study of the incretin effect on the immunological phenotype in healthy subjects and subjects with type 1 diabetes: Step 4 of the Austrian Diabetes Prevention Programme (ADPP-004).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006300-12	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
184.	2011-006323-37	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Saxagliptin added to Dapagliflozin in Combinati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37	Falsche Intervention
185.	2011-006324-20	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20	Falsche Intervention
186.	2012-000679-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy with Saxagliptin and Dapagliflozin added to Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18	Falsche Intervention
187.	2012-002407-18	DPP4 inhibitors in Type 1 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002407-18	Falsche Population
188.	2013-005570-22	Comparison of three DPP-4 inhibitors on 24 hour blood glucose, incretin hormones and islet function in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22	Studiendauer zu kurz
189.	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 26-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
190.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 104-week Long-term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Saf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18	Falsche Intervention
191.	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39	Falsche Intervention
192.	2015-001702-33	A 24-week International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-admini.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33	Falsche Intervention
193.	2015-002376-24	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24	Falsche Intervention
194.	2015-002417-29	Efficacy in controlling glycaemia with Victoza® (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
195.	2015-002676-24	An exploratory Phase II/III, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel design study to evaluate the efficacy, safety and pharmacodynamics of dapagliflozin and dapagliflozin in combinat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002676-24	Falsche Intervention
196.	2015-004637-27	A randomized, double-blind, three arm, three treatment period, cross-over trial to investi-gate the effect of a SGLT-2 inhibitor, a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on gluca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27	Falsche Vergleichstherapie
197.	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5mg Co-administered with Dapagliflozin 5mg compared t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005406-11	Falsche Vergleichstherapie
198.	2015-005549-30	A single-dose cross-over study to assess direct and indirect effects of dapagliflozin on pancreatic alpha and beta cells in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005549-30	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
199.	2006-000006-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific. Protocol Amendment Number 03 - Site Specific - Germany (Version 2.0, Date 02-Oct-2006). Protocol Amendment Number 06 - Germany (Version 1.0, Date 12-Feb-2007). Protocol Amendment Number 07 - Site Specific (Version 1.0, Date 27-Sep-2007).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
200.	2009-010224-25	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.5 mg Saxagliptin, PO, BID, in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin, Alone.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz
201.	2009-012775-10	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Sub-Maximal Doses of Metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
202.	2009-016745-25	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
203.	2010-018979-16	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
204.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 104-week Long-term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
205.	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
206.	2015-002376-24	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared with Sulphonylurea all given as Add-on Therapy to Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-129 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 4-129 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Nach 52 Wochen:</u> Das primäre Ziel: Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Glipizid (SU) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie (≥ 1500 mg) haben. Sekundäre Ziele: • Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) hatten. • Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 52 • Veränderung des HbA1c von Woche 24 bis 52 • Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin versus Glipizid jeweils gegeben als Add-on Therapie zu Metformin nach einer 52-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase <u>Nach 104 Wochen:</u> Tertiäres Ziel: Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Saxagliptin versus Glipizid jeweils gegeben als Add-on Therapie zu Metformin nach einer 104-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien bei 1. Visite (Enrollment): - Patienteninformation und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einwilligungserklärung - Diagnose: Typ-2-Diabetes mellitus - Männer oder Frauen ≥ 18 Jahren - Frauen im gebärfähigem Alter müssen entsprechende Methoden zur Verhütung benutzen - Behandlung mit Metformin (stabile Dosis von 1500 mg oder höher pro Tag) für mindestens 8 Wochen vor 1. Visite Einschlusskriterium 2. Visite (Lead-in) (Laborwerte von 1. Visite): - HbA1c $> 6,5\%$ und $\leq 10,0\%$ Ausschlusskriterien bei 1. Visite: - Typ-1-Diabetes, vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht ketotisches Koma - Schwanger oder stillend - Insulintherapie innerhalb des Jahres des Einschluss - Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor - Behandlung mit Thiazolidindionen bis zu 12 Wochen vor der 1. Visite - Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (falls nicht Ersatztherapie) - Behandlung mit Cytochrome P450 3A4 Induktor - Behandlung mit antiviralen Medikamenten/HIV-Behandlung - Potenzielle Allergie auf Metformin, Saxagliptin, Glipizid, Placebo oder deren Inhaltsstoffe - Bei Eintreten einer Kontraindikation, die in den Beipackzetteln von Saxagliptin, Metformin oder Glipizid angegeben ist - Herzinsuffizienz - Bedeutende kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Visite - Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Drogen- oder Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten - Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie - Vorherige Registrierung oder Randomisierung in der Studie - Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite - Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite - Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann. - Schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance Ausschlusskriterien bei der 2. Visite (Laborwerte bei der 1. Visite): - Serumkreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ für Männer und $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ für Frauen - Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion - Kreatin-Kinase $\geq 3 \cdot \text{ULN}$ (upper limit of normal) - Positives serologisches Ergebnis einer infektiösen Lebererkrankung - Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund der Labortests oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden Ausschlusskriterien bei der 3. Visite (Randomisierung): - Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund des EKG oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 130 Zentren in 11 Ländern: Deutschland (16 Zentren), Finnland (10 Zentren), UK (14 Zentren); Ungarn (14 Zentren), Indien (5 Zentren), Südkorea (9 Zentren), Niederlande (12 Zentren), Norwegen (13 Zentren), Russland

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(27 Zentren), Slowakei (8 Zentren) und Vietnam (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Saxagliptin 5 mg+open-label Metformin versus Glipizid 5-20 mg+open-label Metformin (Glipizid anfangs 5 mg, danach konnte die Dosis mit Hilfe einer Double-Dummy-Technik (um die Verblindung zu gewährleisten), auf bis zu 20 mg angepasst werden)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Nach 52 Wochen:</u> Primär: Veränderung des HbA1c im Vergleich zum Ausgangswert Sekundär: - Anteil der Patienten, die mindestens eine Episode von Hypoglykämie (Unterzuckerung) hatten - Veränderung des Körpergewichts - Beständigkeit des Effekts auf den HbA1c von Woche 24-52 - Veränderung im NBZ, Insulin, C-Peptide, Glukagon und Proinsulin - Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c $\leq 6,5\%$ - Veränderung im HbA1c bei Patienten mit HbA1c $\geq 7,0\%$ - Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c $< 7,0\%$ bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,0\%$ - Veränderung der Funktion der β-Zellen (gemessen anhand HOMA-2β) - Veränderung der AUC (area under the curve) von 0-180 Minuten für PBZ, Insulin, C-Peptide und Glukagon, auch für PBZ bis 120 Minuten während des OGTT - Veränderung des Insulinindex an einer Subgruppe - Veränderung der Insulinsensitivität (gemessen anhand des OGIS und Matsuda Index) an einer Subgruppe - Veränderung des TG, LDL-C,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		HDL-C Pharmakokinetik: PK-Profil von Saxagliptin und seinem pharmakologischen Metabolit an Patienten, die sich einem OGTT unterzogen haben Sicherheit: - Anzahl unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, sowie unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse - Laborwerte - EKG - Vitalwerte - Körperliche Untersuchung - Körpergewicht und Anteil der Patienten, die eine Gewichtszunahme von mehr als 7% vom Ausgangswert hatten - Plasmakonzentration von Saxagliptin-Patienten, die vordefinierte unerwünschte Ereignisse hatten oder die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abgebrochen haben <u>Nach 104 Wochen:</u> Tertiär: - Veränderung des HbA1c - Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis - Veränderung des Körpergewichts - Beständigkeit des Effekts des HbA1c von Woche 24-104 - Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukose-Werts - Veränderung von NBZ, Insulin, C-Peptide, Glukagon und Proinsulin - Anteil der Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c ≤6,5% - Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c ≥7,0% - Anteil der Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1b <7,0% bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥7,0% - Veränderung der Funktion der β-Zellen (gemessen anhand HOMA-2β)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Veränderung der AUC von 0-180 Minuten für PBZ, Insulin, C-Peptide und Glukagon, auch für PBZ bis 120 Minuten während des OGTT - Veränderung vom Ausgangswert des insulinogenen Index - Veränderung der Insulinsensitivität gemessen anhand des OGIS und Matsuda Index - Veränderung vom Ausgangswert der Nüchternlipidparameter - Zeit bis zum Studienabbruch wegen Mangel an Wirksamkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um Unklarheiten zu vermeiden, wurden am primären und an einem sekundären Endpunkt kleine Korrekturen an der Formulierung vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen, um die Nichtunterlegenheit (anhand der Veränderung des HbA1c) zu beweisen: Standardabweichung der Veränderung des HbA1c: 1,1%; Nichtunterlegenheitsgrenze: 0,35%; 35% der Patienten werden von der Per Protocol (PP)-Analyse ausgeschlossen. Mit einer Fallzahl von 838 Patienten gäbe es eine 95%ige Ergebnissicherheit.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem Unterschreiben der Patienteninformation und Einwilligungserklärung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das interactive voice response system (IVRS) durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren Kit-Nummern zur Verfügung. IVRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identische Anzahl und Größe der Tabletten und Kapseln für die beiden Behandlungsarme
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: <u>Lead-in-Analyse-Set:</u> Alle, die in Periode B mit E-Code eingeschrieben wurden und während Lead-in-Periode mindestens eine Dosis Placebo erhielten. <u>Randomisiertes Analyse-Set:</u> Alle Patienten mit Randomisierungscode, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten. <u>Volles Analyse-Set</u> Ist eine Teilpopulation des randomisierten Analyse-Sets; Patienten, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und mindestens einen nicht-fehlenden Baseline und post-Baseline Wert zur Bewertung der Wirksamkeit haben. <u>Per-Protokoll-Analyse-Set</u> Teilpopulation des vollen Analyse-Sets; Patienten, die die 52-Wochen randomisierte Behandlungsperiode abgeschlossen, einen Baseline und Woche 52 Wert für HbA1c und keine signifikanten Protokollabweichungen haben. <u>Sicherheits-Analyse-Set</u> Teilpopulation des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten. Methodik: <u>Nach 52 Wochen:</u> Wirksamkeit: <u>Primär:</u> Veränderungen vom Ausgangswert bzgl. HbA1c mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe als fester Effekt und HbA1c-Ausgangswert als Kovariate Für Robustheit: Repeated-Measures-Analyse (gemischtes Modell) <u>Sekundär:</u> Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis mittels 2-seitigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		exakten Fisher-Tests Sonst: ANCOVA und Repeated-Measures Feste-Abfolge-Test: - Nichtunterlegenheitsvergleich HbA1c - Überlegenheitstest für hyperglykämische Ereignisse - Überlegenheitstest für Gewicht - Überlegenheitstest für Beständigkeit Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Abbruch wegen Mangels an Wirksamkeit Sicherheit: Deskriptiv und Kaplan-Meier <u>Nach 104 Wochen:</u> Wirksamkeit: Veränderungen vom Ausgangswert bzgl. HbA1c, Gewicht und NBZ: Repeated-Measures-Analyse (gemischtes Modell) (mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, Zeit und Zeit nach Behandlungsgruppe) 1. Wurde wiederholt mittels ANCOVA (mit Behandlungsgruppe als fester Effekt und Ausgangswert als Kovariate) 2. Gleiches ANCOVA Modell für alle weiteren tertiären Variablen Kaplan-Meier Plot für Zeit bis Abbruch wegen Mangels an Wirksamkeit Sicherheit: Deskriptiv und Kaplan-Meier
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unerwünschte Ereignisse: Subgruppen Alter, Geschlecht, Rasse
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 428 vs. 430 b) 428 vs. 430 (Randomisation-Analysis-Set) c) 426 vs. 426 (Full Analysis Set)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen: 11. Dezember 2007 52 Wochen: Letzter Patient letzte Visite: 28 August 2009 104 Wochen: Letzter Patient letzte Visite: 31. August 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet

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

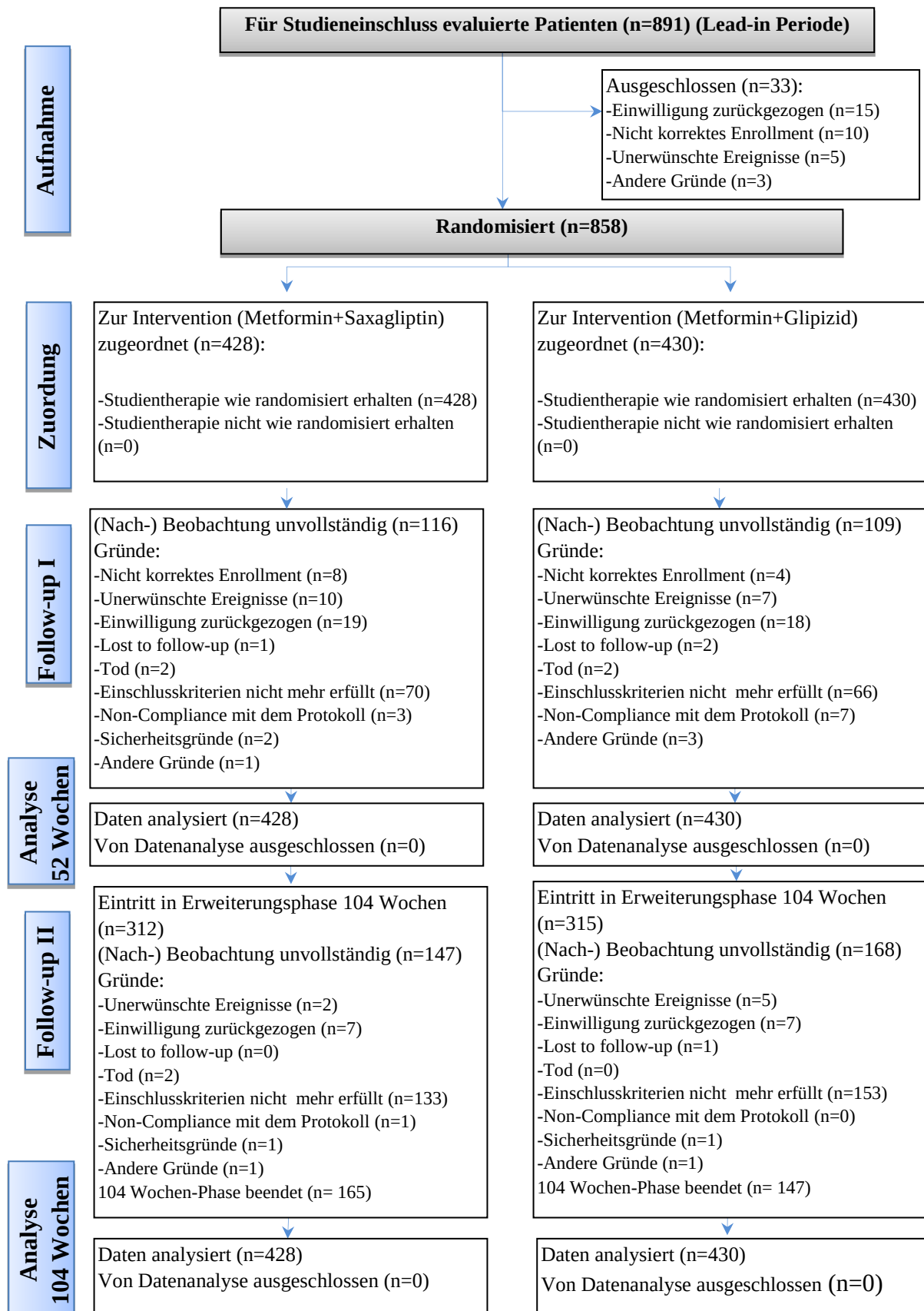


Abbildung 44: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie D1680C00001

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Nach 52 Wochen:</u> Das primäre Ziel: Nachweis der Überlegenheit einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glimepirid bei älteren Patienten (≥65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus hinsichtlich des HbA1c <7% ohne Hypoglykämie (bestätigt oder schwer). Sekundäre Ziele: Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) während der 52-wöchigen Behandlung hatten. Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 52 Vergleich der Patientenanteile, die ein therapeutisches glykämisches Ansprechen, definiert als HbA1c <7,0% oder <6,5%, aufwiesen. Veränderung des FPG (fasting plasma glucose) und Insulin vom Ausgangswert bis Woche 52 Veränderung der β-Zellfunktion (gemessen anhand des HOMA-β) vom Ausgangswert bis Woche 52 Sicherheit, untersucht über unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, EKG, Puls, Blutdruck, Körpergewicht und körperliche Untersuchung. Veränderung patientenbezogener Endpunkte vom Ausgangswert bis Woche 52, gemessen mit den folgenden validierten Fragebögen: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), HFS-II, EQ-5D Veränderung des totalen Cholesterols (TC), LDL-C, HDL-C und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 52
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-IIIb/IV-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Patienteninformation und Einwilligungserklärung Diagnose: Typ-2-Diabetes mellitus Männer oder Frauen ≥ 65 Jahren Stabile Metformin-Monotherapie jeglicher Dosis für mindestens 8 Wochen vor 1. Visite HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$ Ausschlusskriterien: Klinisch signifikante Anomalie, die bei der körperlichen Untersuchung, EKG oder Labortests entdeckt wurde und die die Sicherheit oder erfolgreiche Teilnahme des Patienten an der Studie einschränken (nach Meinung des Prüfarztes) Typ-1-Diabetes, Vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht ketotisches Koma Behandlung mit antihyperglykämischen Medikamenten (Injektion oder oral) außer Metformin Behandlung mit einem zusätzlichen antihyperglykämischen Medikament (Injektion oder oral) innerhalb 8 Wochen vor der 1. Visite. Schwache Nierenfunktion definiert als Kreatinin-Clearance $< 60 \text{ mL/min}$ (nach der MDRD-Gleichung), sowie Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und Hämodialyse Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (falls nicht Ersatztherapie); inhaliert, lokal injiziert und topischer Gebrauch waren erlaubt Behandlung mit Cytochrome P450 3A4 Induktor Potenzielle Allergie auf Glimepirid und andere Sulfonylharnstoffe oder Sulphonamide Hypersensitivität auf einen DPP-4-Inhibitor Kontraindikation gegen die in der Prüfarztbroschüre für Saxagliptin beschriebene Therapie Kontraindikation gegen die in der Packungsbeilage von Glimeperid beschriebene Therapie Kontraindikation gegen die in der Packungsbeilage von Metformin beschriebene Therapie Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie Drogen oder Alkoholmissbrauch in den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten 12 Monaten Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite Wichtige kognitive Funktionsprobleme Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann. Schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance Ausschlusskriterien bei der 2. Visite: Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion Kreatin-Kinase >10 * ULN Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund der Labortests oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden Ausschlusskriterien bei der 3. Visite: Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die bei der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	52-wöchige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte, parallelgruppierte Studie; durchgeführt in 145 Zentren in Europa (Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Mexiko, Norwegen, Österreich, Schweden, Spanien, UK, Ungarn)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Screening-Phase 2 Wochen: Patienteninformation und Einwilligungserklärung unterzeichnen, HbA1c-Wert bestimmen Enrollment-Phase 2 Wochen: Glykämische Kontrolle des HbA1c-Wertes eingehalten (HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$), Festlegung der stabilen Metformindosis Lead-in-Phase 2 Wochen: Einfach-blinde Placebogabe Behandlungsphase 52 Wochen: Saxagliptin 5 mg+ Metformin versus Glimepirid 1-6 mg+ Metformin Anpassung von Glimepiriddosis während der ersten 12 Wochen möglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Saxagliptindosis bleibt konstant
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>Nach 52 Wochen:</u> Das primäre Ziel: Nachweis der Überlegenheit einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glimepirid bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus hinsichtlich des HbA1c $< 7\%$ ohne Hypoglykämie (bestätigt oder schwer). Sekundäre Ziele: Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) während der 52-wöchigen Behandlung hatten. Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 52 Vergleich der Patientenanteile, die ein therapeutisches glykämisches Ansprechen, definiert als HbA1c $< 7,0\%$ oder $< 6,5\%$, aufwiesen. Veränderung des FPG und Insulin vom Ausgangswert bis Woche 52 Veränderung der β-Zellfunktion (gemessen anhand des HOMA-β) vom Ausgangswert bis Woche 52 Sicherheit, untersucht über unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, EKG, Puls, Blutdruck, Körpergewicht und körperliche Untersuchung. Veränderung patientenbezogener Endpunkte vom Ausgangswert bis Woche 52, gemessen mit den folgenden validierten Fragebögen: DTSQ, HFS-II, EQ-5D Veränderung des TC, LDL-C, HDL-C und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 52
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen, um die Überlegenheit von Saxagliptin (anhand des HbA1c-Zielkriteriums) zu beweisen: Erreichen des HbA1c-Zielkriterium ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämie: 57 bzw. 45,5% in der Saxagliptin bzw. Glimepirid-Gruppe, was einem OR von 1,59 für Saxagliptin gegenüber Glimepirid entspricht. Da ein konservativer Ansatz verwendet wurde, indem alle Patienten, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht aus Gründen der glykämischen Kontrolle aus der Studie ausgeschieden sind, als Non-Responder gezählt wurden, verringerten sich die Ansprechraten für die Fallzahlschätzung auf 51,3 bzw. 40,5% und ein OR von 1,55. Mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% ergibt sich mit der CMH (Cochran-Mantel-Haenszel)–Methode (mit Stetigkeitskorrektur und der Annahme von gleichen OR in den Strata) eine Fallzahl von 698 Patienten, also 349 pro Gruppe. Dabei sollten 140 Patienten pro Gruppe in dem Stratum ≥ 75 Jahre sein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Patienten, die nicht aus Gründen der glykämischen Kontrolle aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gezählt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung wurde mittels IWRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Alter ($< / \geq 75$ Jahre)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch IWRS durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren Kit-Nummern zur Verfügung. IWRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Doppelblinde Medikamenten-Kits mit gleicher Anzahl an gleich aussehenden Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: <u>Lead-in-Analyse-Set:</u> Alle, die in Periode B mit E-Code eingeschrieben wurden und während Lead-in-Periode mindestens eine Dosis Placebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erhielten. <u>Randomisiertes Analyse-Set:</u> Alle Patienten mit Randomisierungscode <u>Volles Analyse-Set</u> Patienten, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und mindestens einen nicht fehlenden Baseline- und post-Baseline-Wert in mindestens einer Variablen zur Bewertung der Wirksamkeit haben. <u>Per-Protokoll-Analyse-Set</u> Teilpopulation des vollen Analyse-Sets; Patienten, die keine signifikanten Protokollabweichungen haben. Die Entscheidung, welche Patienten vom vollen Analyse-Set ausgeschlossen wurden, wurde vor der Entblindung getroffen. <u>Sicherheits-Analyse-Set</u> Teilpopulation des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten haben. Methodik: <u>Nach 52 Wochen:</u> Wirksamkeit: <u>Primär:</u> Vergleich der Patientenanteile mit erreichtem Zielkriterium HbA1c <7% mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode für Odds Ratio (einschließlich der Stratumvariable Alter < / ≥75). Die Analyse erfolgte auf dem Sicherheits-Analyse-Set. <u>Sekundär:</u> Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis analog zum primären Endpunkt Um den Fehler 1. Art einzuhalten, wurde eine hierarchische Testprozedur für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte verwendet. Zuerst wurde der primäre Endpunkt, dann der Reihe nach die sekundären Endpunkte auf dem 5%-Niveau getestet. Dabei wurde der sekundäre Endpunkt nur dann als signifikant betrachtet, wenn der vorangegangene Test des primären Endpunkts auch signifikant ausfiel. stetige Variablen: ANCOVA und Repeated-Measures kategoriale Variablen: analog zum primären Endpunkt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Primärer Endpunkt: Alter, Geschlecht, BMI, HbA1c-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausgangswert, Dauer der Erkrankung, HOMA-β Post-hoc-Subgruppen: Alter, eGFR-Ausgangswert
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart (Abbildung 45)
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	Metformin+Saxagliptin Metformin+Glimepirid a) 360 : 360 b) 359 : 359 c) 359 : 359
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 45)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen 20.10.2009, letzter Patient letzter Visit 14.06.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.

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

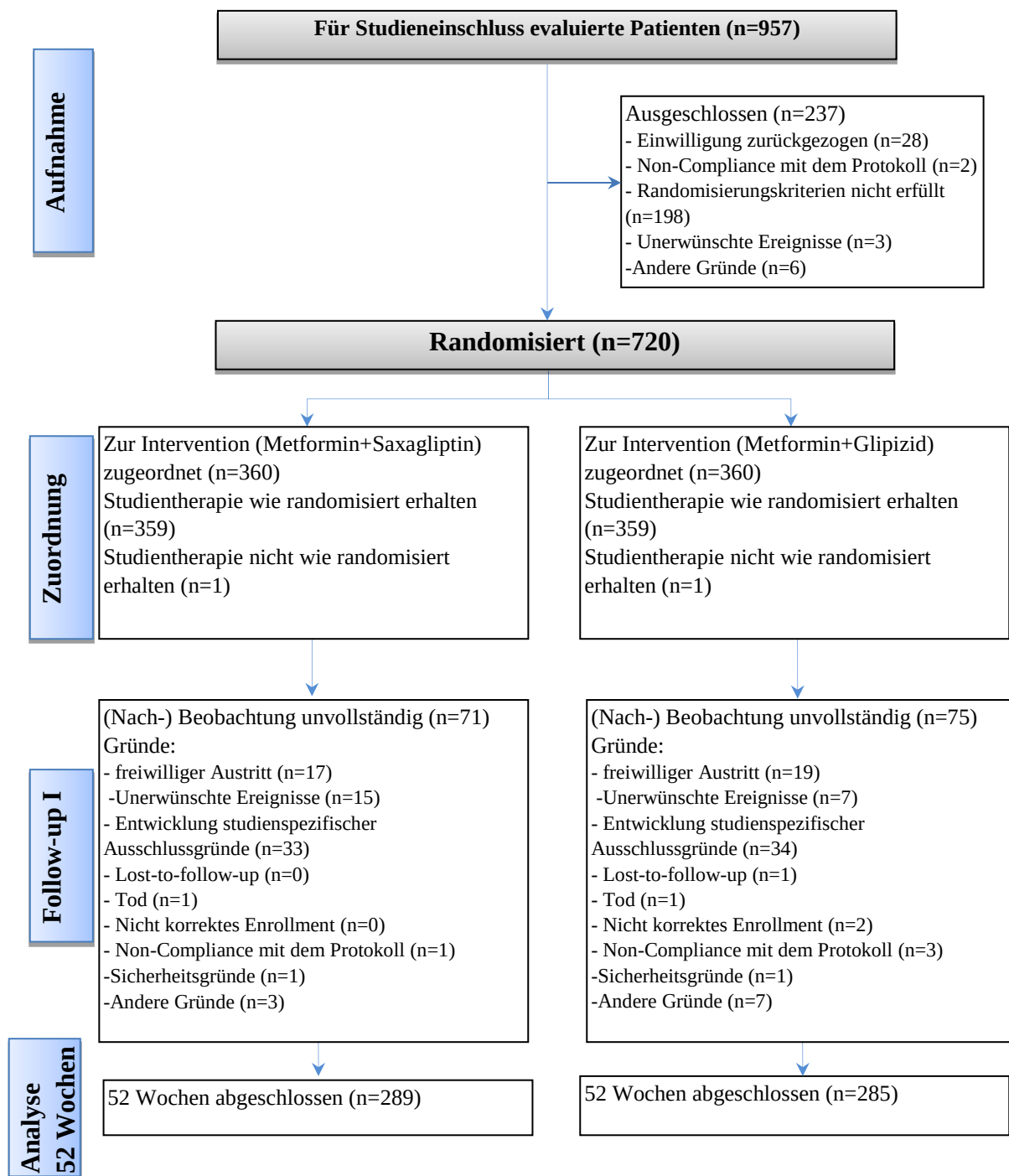


Abbildung 45: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie D1680L00002

Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin mit Placebo jeweils zusätzlich zur bestehenden und während der Studie frei anpassbaren blutzuckerreduzierenden Standardmedikation (Standard of Care; SOC) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Vorthherapie: Es wurden sowohl mit blutzuckersenkenden Medikamenten vorbehandelte Patienten (mit Ausnahme von Patienten mit einer Inkretin-basierten Therapie) als auch nicht vorbehandelte Patienten aufgenommen.) Als primäres Sicherheitsziel dieser Studie soll festgestellt werden, dass die Obergrenze des zweiseitigen Konfidenzintervalls für das geschätzte Risikoverhältnis im Vergleich der Inzidenz des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten oder nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zwischen der Saxagliptin-Gruppe und der Placebo-Gruppe weniger als 1,3 beträgt. Das primäre Wirksamkeitsziel bestand darin, mittels einer Überlegenheitsanalyse festzustellen, ob eine Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten oder nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus führt. Sekundäre Hauptziele: Das erste sekundäre Wirksamkeitsziel war festzustellen, ob eine Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten, nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris oder Hospitalisierung aufgrund von koronarer Revaskularisation bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus führt. Das weitere sekundäre Wirksamkeitsziel war

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Beurteilung, ob die Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion der Gesamtmortalität (jeglicher dokumentierter Todesfall) führt. Andere sekundäre Wirksamkeitsziele bestanden darin festzustellen, ob eine Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion von einem der folgenden Punkte führt: (1) Die Hinzufügung eines neuen Antidiabetikums oder die Erhöhung um ≥ 1 Dosisschritt eines oralen Antidiabetikums oder die Erhöhung der Insulindosis von $\geq 25\%$, die ≥ 3 Monate andauert (2) Beginn einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert (3) Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien (4) Kardiovaskuläre Mortalität (5) Nicht tödliche Myokardinfarkte (6) Nicht tödliche ischämische Schlaganfälle (7) Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (8) Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina pectoris (9) Hospitalisierungen aufgrund von koronarer Revaskularisation (10) Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten oder nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen während des ersten Follow-up-Jahres und nach dem ersten Jahr (2. Amendment, 9. März 2012) (11) Dokumentierte Laserbehandlung aufgrund des Auftretens und/oder einer Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie (12) Neuauftreten und/oder Fortschreiten einer diabetischen Nierenerkrankung (diabetische Nephropathie), beurteilt anhand der folgenden Faktoren: (1) Verringerung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu Baseline (2) Erhebliche Änderung der Albuminurie im Vergleich zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Normoalbuminurie, Mikroalbuminurie und/oder Makroalbuminurie) (3) Verdopplung der Serumkreatininwerte (Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses) (4) Beginn einer chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und/oder Serumkreatininwert von >6,0 mg/dL (530 µmol/L) (Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses) (13) Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Verdopplung der Serumkreatininwerte, Beginn einer chronischen Dialyse, Nierentransplantation, oder Serumkreatininwert von >6,0 mg/dL (530 µmol/L) (Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses) (2. Amendment, 9. März 2012) Sekundäre Sicherheitsziele: Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse. Zu diesen gehört die Beurteilung der langfristigen Auswirkungen von Saxagliptin auf die Senkung der Lymphozytenwerte, die Senkung der Thrombozytenwerte, auf schwerwiegende Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Leberfunktionsstörungen, Knochenbrüche, Pankreatitis, Hautreaktionen und Nierenfunktionsstörungen. Andere Sicherheitsziele: (1) Hypoglykämische Ereignisse, Krebsfälle, und periphere Ödeme (2) Laboruntersuchungen (3) Änderung von Puls, Blutdruck, Körpergewicht und Taillenumfang im Vergleich zu Baseline (4) Änderung von HbA1c, Nüchternplasmaglukose, und HOMA2-β und Erreichen eines HbA1c ≤6,5% und <7% im Vergleich zum Ausgangswert (5) Informationen zu den Hospitalisierungen inklusive Aufnahme- und Entlassungsdatum Patientenberichtete Zielgrößen: Gesundheitsbedingter Fragebogen zur Lebensqualität EQ-5D (deskriptiv und EQ-5D VAS), bei Baseline, jährlich und nach dem Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(MACE)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IV-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (17. März 2011):</u> Die geplante Rekrutierung von 12.000 Subjekten in 700 Zentren wurde auf 16.500 Subjekte in 900 Zentren erhöht. Die Gesamtstudiendauer wurde von vier auf fünf Jahre erhöht und die Rekrutierungsperiode von ein auf zwei Jahre verlängert. Um die erhöhte Fallzahl in der gleichen Zeit zu erreichen, wurden nur noch Patienten mit bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung eingeschlossen. Der geplante Anteil an Patienten mit multiplen Risikofaktoren war auf Basis der ursprünglich geplanten Fallzahl bereits erreicht. Die jährliche Ereignisrate unter Placebo wurde von 2,8% auf 2,1% gesenkt. Die Kummulationsphase wurde von zwei Jahren auf 15 Monate verringert. Zudem wurde die Annahme einer jährlichen Studienabbruchrate von 2,8% aufgenommen. Begründung: Die beobachtete jährliche Ereignisrate betrug 1,8% anstelle der ursprünglich angenommenen 2,8%. <u>Amendment 2 (09. März 2012):</u> Der Endpunkt Gesamtsterblichkeit wurde von anderen Wirksamkeitszielen zu den sekundären Zielen verschoben und an das Ende der Hypothesenliste für hierarchisches Testen gesetzt. Ergänzung der Ziele der Kategorie „Andere Sicherheitsziele“: 1) primärer kombinierter Endpunkt während des ersten Jahres des Follow-ups und nach dem ersten Jahr 2) kombiniertes Ereignis aus Tod, Verdopplung des Serumkreatininwertes, Beginn einer chronischen Dialyse, Nierentransplantation oder ein Serumkreatininwert > 6,0 mg/dL (>530 µmol/L).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Begründung: Abschätzung der Schnelligkeit und Dauer des Behandlungseffektes sowie Abschätzung des Effektes von Saxagliptin bei diabetischen Nephropathien. Änderung der Ausschlusskriterien für Männer: Männer müssen während der Studie und vier Wochen nach der letzten Dosis keine Vorsichtsmaßnahmen mehr bzgl. der Kinderzeugung treffen. Begründung: Neue Studienerkenntnisse liefern keine nachteiligen Resultate. Die Überprüfung des Lipid-Levels wurde der 5. Visite sowie der Visite am Behandlungsende hinzugefügt. Begründung: Zusätzlicher Informationsgewinn zu wichtigen Risikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen in der Studienpopulation. Schwere allergische Reaktionen müssen als SUE berichtet werden. Daraus resultierte ein Update des Patientenaufklärungsformulars. Begründung: neue Anforderungen an die Berichtserstattung der US FDA. Überarbeitung der Ausnahmen der SUE Berichtserstattung, um erwartete kardiovaskuläre Ereignisse auszuschließen. Begründung: Zur Klarstellung: Die Ausnahme war dazu gedacht, potenzielle Entblindung von kardiovaskulären Ereignissen zu verhindern.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Einwilligungserklärung vor jeglichen studienspezifischen Verfahren • Alter ≥ 40 Jahre • Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus basierend auf den aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association • HbA1c $\geq 6,5\%$ (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der letzten 6 Monate) • Hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis definiert als eine bestehende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder multiple Risikofaktoren: <u>Bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung</u> (siehe D1680C00003 CSP, Appendix E im Appendix 12.1.1): 1. Ischämische Herzkrankheit, und/oder 2. Periphere Gefäßerkrankung (z. B. Claudicatio intermittens), und/oder 3. Ischämischer Schlaganfall <u>Multiple Risikofaktoren</u> Männliche Patienten mussten mindestens 55 Jahre, weibliche Patienten mindestens 60 Jahre alt sein und zusätzlich mindestens einen der folgenden Risikofaktoren (behandelt oder unbehandelt) aufweisen: 4. Dyslipidämie (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der letzten 6 Monate, definiert als mindestens eines der folgenden): a. Hohes LDL-Cholesterin >130 mg/dL (3,36 mmol/L) b. Niedriges HDL-Cholesterin <40 mg/dL (1,04 mmol/L) für Männer oder <50 mg/dL (1,30 mmol/L) für Frauen 5. Bluthochdruck (bestätigt bei Aufnahme in die Studie): Blutdruck >140/90 mmHg oder unter Einnahme von blutdruck-senkender Medikation >130/80 mmHg 6. Aktiver Raucher (bestätigt bei Aufnahme in die Studie) • Frauen im gebärfähigen Alter mussten während der Studie und bis 4 Wochen nach der letzten Studienmedikation Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft treffen und innerhalb von 72 Stunden vor Einnahme der ersten Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen (minimale Sensitivität 25 IU/L oder äquivalente Einheiten von humanem Choriongonadotropin (hCG)). Dies schloss alle Frauen mit stattgefundener Menarche und ohne operative Sterilisation (Hysterektomie, bilaterale Ligatur der Eileiter, oder bilaterale Eierstockentfernung) oder Postmenopause (definiert als Amenorrhö ≥ 2 Jahre in Folge) ein. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Jegliche Zustände inklusive nicht kardiovaskulärer Erkrankungen, die dem Patienten nach Meinung des Untersuchers die Vollendung der Studie unmöglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		machen würden (z. B. eine aktive Krebserkrankung, Kardiomyopathie, Leberzirrhose, oder chronische Lungenkrankheit) mit wahrscheinlichem tödlichem Ausgang innerhalb von 5 Jahren 2. Aktuelle oder vorhergehende (innerhalb von 6 Monaten) Behandlung mit einer Inkretin-basierten Therapie wie DPP-4-Inhibitoren und/oder GLP-1-Mimetika 3. Akutes vaskuläres Ereignis (kardial oder zerebral) <2 Monate vor der Randomisierung 4. Beginn einer chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und/oder Serumkreatininwert von >6,0 mg/dL (>530 µmol/L) 5. Schwangere oder stillende Frauen 6. Krankheitsgeschichte von humanem Immunodefizienzvirus 7. Patienten, die mit schweren Autoimmunkrankheiten wie Lupus in Behandlung sind 8. Patienten, die eine chronische Behandlung mit oralen Steroiden erhalten haben (>30 Tage in Folge) 9. Patienten mit: • Body mass index (BMI) >50 kg/m² • Zuletzt gemessenem HbA1c ≥12% • Anhaltendem Blutdruck >180/100 mmHg • LDL-Cholesterin >250 mg/dL (6,48 mmol/L) (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der vorhergehenden 6 Monate) • Triglyceride >1000 mg/dL (11,3 mmol/L) (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der vorhergehenden 6 Monate) • HDL-Cholesterin <25 mg/dL (0,64 mmol/L) (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der vorhergehenden 6 Monate) • Bekannte Leberfunktionstests >3-mal über der Höchstgrenze (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Laborwerten innerhalb der vorhergehenden 6 Monate) 10. Einbindung in die Planung und/oder Durchführung der Studie (gültig für Angestellte von AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb (BMS) oder deren repräsentative Vertreter und/oder Personal an den Studienzentren) 11. Vorhergehende Randomisierung in dieser Studie 12. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Studienmedikation und/oder -intervention innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Visite 13. Patienten mit Risiko für schlechte Compliance bezüglich Protokoll oder Medikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie durchgeführt an 790 Zentren in 26 Ländern in Nordamerika (Kanada, USA), Südamerika (Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko, Peru), Europa (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn), Asien (China, Hong Kong, Indien, Taiwan, Thailand), Australien und Südafrika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Saxagliptin 5 mg/Tag (bei eGFR ≤50 mL/min 2,5 mg/Tag); Verabreichung einmal täglich oral; Mediane Studiendauer 2,1 Jahre (ereignisgesteuert: n=1040 primäre Endpunkte) versus Placebo; Verabreichung einmal täglich oral; Mediane Studiendauer 2,1 Jahre (ereignisgesteuert: n=1040 primäre Endpunkte)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Wirksamkeitsziel: Überlegenheitsanalyse; Führt die Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion des kombinierten Endpunkts aus: • kardiovaskulärer Mortalität • nicht tödlichen Myokardinfarkten • nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus? Primäres Sicherheitsziel:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Obergrenze des zweiseitigen Konfidenzintervalls für das geschätzte Risikoverhältnis im Vergleich der Inzidenz des kombinierten Endpunkts Schlaganfälle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zwischen der Saxagliptin-Gruppe und der Placebo-Gruppe beträgt weniger als 1,3. Sekundäres Wirksamkeitsziel: Führt eine Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion - des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten, nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris oder Hospitalisierung aufgrund von koronarer Revaskularisation bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus? Führt eine Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion der - Gesamtmortalität (jeglicher dokumentierter Todesfall) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus? Andere sekundäre Wirksamkeitsziele bestanden darin festzustellen, ob eine Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion von einem der folgenden Punkte führt: (1) Die Hinzufügung eines neuen Antidiabetikums oder die Erhöhung um ≥ 1 Dosisschritt eines oralen Antidiabetikums oder die Erhöhung der Insulindosis von $\geq 25\%$, die ≥ 3 Monate andauert (2) Beginn einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert (3) Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien (4) Kardiovaskuläre Mortalität (5) Nicht tödliche Myokardinfarkte (6) Nicht tödliche ischämische Schlaganfälle (7) Hospitalisierungen aufgrund von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Herzinsuffizienz (8) Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina pectoris (9) Hospitalisierungen aufgrund von koronarer Revaskularisation (10) Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten oder nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen während des ersten Follow-up-Jahres und nach dem ersten Jahr (2. Amendment, 9. März 2012) (11) Dokumentierte Laserbehandlung aufgrund des Auftretens und/oder einer Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie (12) Neuauftreten und/oder Fortschreiten einer diabetischen Nierenerkrankung (diabetische Nephropathie), beurteilt anhand der folgenden Faktoren: • Verringerung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu Baseline • Erhebliche Änderung der Albuminurie im Vergleich zu Baseline (Normoalbuminurie, Mikroalbuminurie und/oder Makroalbuminurie) • Verdopplung der Serumkreatininwerte (Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses) • Beginn einer chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und/oder Serumkreatininwert von >6,0 mg/dL (530 µmol/L) (Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses) (13) Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Verdopplung der Serumkreatininwerte, Beginn einer chronischen Dialyse, Nierentransplantation, oder Serumkreatininwert von >6,0 mg/dL (530 µmol/L) (Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses) (2. Amendment, 9. März 2012) Sekundäre Sicherheitsziele: Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse. Zu diesen gehört die Beurteilung der langfristigen Auswirkungen von Saxagliptin auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(1) die Senkung der Lymphozytenwerte, (2) die Senkung der Thrombozytenwerte (3) schwerwiegende Infektionen (4) Überempfindlichkeitsreaktionen (5) Leberfunktionsstörungen (6) Knochenbrüche (7) Pankreatitis (8) Hautreaktionen (9) Nierenfunktionsstörungen. Andere Sicherheitsziele: (1) Hypoglykämische Ereignisse, Krebsfälle, und periphere Ödeme (2) Laboruntersuchungen (3) Änderung von Puls, Blutdruck, Körpergewicht, und Taillenumfang im Vergleich zu Baseline (4) Änderung von HbA1c, Nüchternplasmaglukose, und HOMA2-β und Erreichen eines HbA1c ≤ 6.5% und < 7% im Vergleich zum Ausgangswert (5) Informationen zu den Hospitalisierungen inklusive Aufnahme- und Entlassdatum Patientenberichtete Zielgrößen: Gesundheitsbedingter Fragebogen zur Lebensqualität EQ-5D (deskriptiv und EQ-5D VAS), bei Baseline, jährlich und nach dem Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der Endpunkt Gesamtsterblichkeit wurde von anderen Wirksamkeitszielen zu den sekundären Zielen verschoben und an das Ende der Hypothesenliste für hierarchisches Testen gesetzt. Ergänzung der Ziele der Kategorie „Andere Sicherheitsziele“: 1) primärer kombinierter Endpunkt während des ersten Jahres des Follow-ups und nach dem ersten Jahr 2) zusammengesetztes Ereignis aus Tod, Verdopplung des Serumkreatininwertes, Beginn einer chronischen Dialyse, Nierentransplantation oder ein Serumkreatininwert > 6,0 mg/dL (> 530 μmol/L). Begründung: Abschätzung der Schnelligkeit und Dauer des Behandlungseffektes sowie Abschätzung des Effektes von Saxagliptin bei diabetischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nephropathien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um die Überlegenheit von Saxagliptin vs. Placebo mit einer Test-Power von 85% und einem einseitigen Niveau von 2,45% zu beweisen, werden 1040 Ereignisse des primären Endpunkts benötigt. Annahmen: 17% Risikoreduktion in der Saxagliptin-Gruppe, jährliche Ereignisrate von 2,1% bei Behandlung mit Placebo, Kummulationsphase von ca. 15 Monaten, zusätzliche Follow-up-Periode von ca. drei Jahren, jährliche Studienabbrecherrate von 2,8%. Daraus ergibt sich die Gesamtfallzahl von 16.500 Patienten, um die geforderte Anzahl an primären Endpunkten zu erhalten. Die obigen Annahmen liefern darüber hinaus eine Test-Power von 98% zu dem einseitigen 2,45% Niveau für die Hypothese H_{01}: HR [Saxagliptin:Placebo] $\geq 1,30$ H_{11}: HR [Saxagliptin:Placebo] $< 1,30$
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Als 50% des Zielwerts für den primären Endpunkt erreicht wurde (d. h. nach 520 Ereignissen), wurde eine Interimsanalyse durchgeführt. Es wurde auf Überlegenheit auf dem einseitigen 0,15% Level ($p < 0,0015$) getestet, wobei die gleiche sequenzielle Testmethode wie für die Endanalyse angewandt wurde.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen Patienteninformation und Einwilligungserklärung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung nach erhöhtem kardiovaskulären Risiko: • Bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung • multiple Risikofaktoren ohne bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung und nach Nierenfunktionsstörung zu Baseline: • normal-mild • moderat • schwer
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 zur Studienmedikation wird durch das interactive web response system (IWRS) durchgeführt (unabhängig und zentral)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca stellt Randomisierungsliste sowie deren Behälternummern zur Verfügung. IWRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation (doppelblinde Single-Dummy-Technik)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo in gleicher Größe, Farbe, Geruch und Geschmack wie die Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: <u>Intention-to-treat (ITT):</u> Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. Das ITT-Set wird für die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen verwendet. <u>Safety:</u> Diese Population entspricht per Definition der ITT-Population und wird für die Sicherheits-Analysen verwendet. <u>Per Protocol (PP):</u> Diese Population entspricht allen randomisierten Patienten ausschließlich derjenigen mit wichtigen Protokollabweichungen. Das PP-Set wird als Sensitivitätsanalyse für die primäre Sicherheits-, primäre Wirksamkeits- und sekundäre Wirksamkeitsanalyse verwendet. <u>Modified intention-to-treat (mITT):</u> Diese Population entspricht allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten haben. Damit können die Ereignisse analysiert werden, die von dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Wirksubstanz bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Wirksubstanz auftreten. Die Patienten werden dabei in der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden. Die mITT-Population dient der Sensitivitätsanalyse für die primäre Sicherheits-, primäre Wirksamkeits- und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sekundäre Wirksamkeitsanalyse. Methodik: Wirksamkeit: <u>Primär:</u> Cox Proportional Hazards Modell stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko); Behandlung als Modell-Parameter Zunächst wird die Sicherheit durch eine Nichtunterlegenheitsanalyse untersucht, dann die Wirksamkeit durch eine Überlegenheitsanalyse von Saxagliptin vs. Placebo um den Fehler 1. Art zu kontrollieren. Einseitiger Test mit Signifikanzniveau von 2,45%, um für die Interimanalyse zu adjustieren. <u>Sekundär:</u> Analyse analog zu der primären Wirksamkeitsvariable <u>Weitere Wirksamkeitsvariablen:</u> Auswertung analog zu den primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen. Sicherheit: <u>Primär:</u> Analyse analog zu der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts: <u>Sekundär:</u> Unerwünschte Ereignisse: keine statistischen Tests um die Raten zu vergleichen; Deskriptive Analyse Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Deskriptive Analyse, Kaplan-Meier-Schätzer, Cox Proportional Hazards Modell Laborparameter: Deskriptive Analyse Andere Sicherheitsvariablen: Deskriptive Analyse
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse für den primären kombinierten Endpunkt und die einzelnen Komponenten mittels Forest Plots mit HR-Schätzer und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall. Subgruppen: Ausgangs-Kategorie des kardiovaskulären Risikos, Ausgangs-Kategorie der Nierenfunktion, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, Ausgangs-Anzahl an Risikofaktoren, Dauer von Typ-2-Diabetes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mellitus, vorherige Herzinsuffizienz, Diabetesmedikation zu Beginn der Studie, Medikation bei kardiovaskulären Erkrankungen zu Beginn der Studie. Es fand keine Adjustierung für multiples Testen bei den Subgruppenanalysen statt, so dass die p-Werte deskriptiver Art sind.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart Abbildung 46
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 8280 vs. 8212 b) 8240 vs. 8173 c) 8280 vs. 8212 (ITT/Safety Analysis Set)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart Abbildung 46
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 10. Mai 2010 und der letzte im Dezember 2011 randomisiert. Als das Ziel von primären kardiovaskulären Endpunkten (n=1040) erreicht war, wurde die Studie am 15. Januar 2013 geschlossen. Die letzte Visite des letzten Patienten fand am 16. Mai 2013 statt, woraufhin die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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

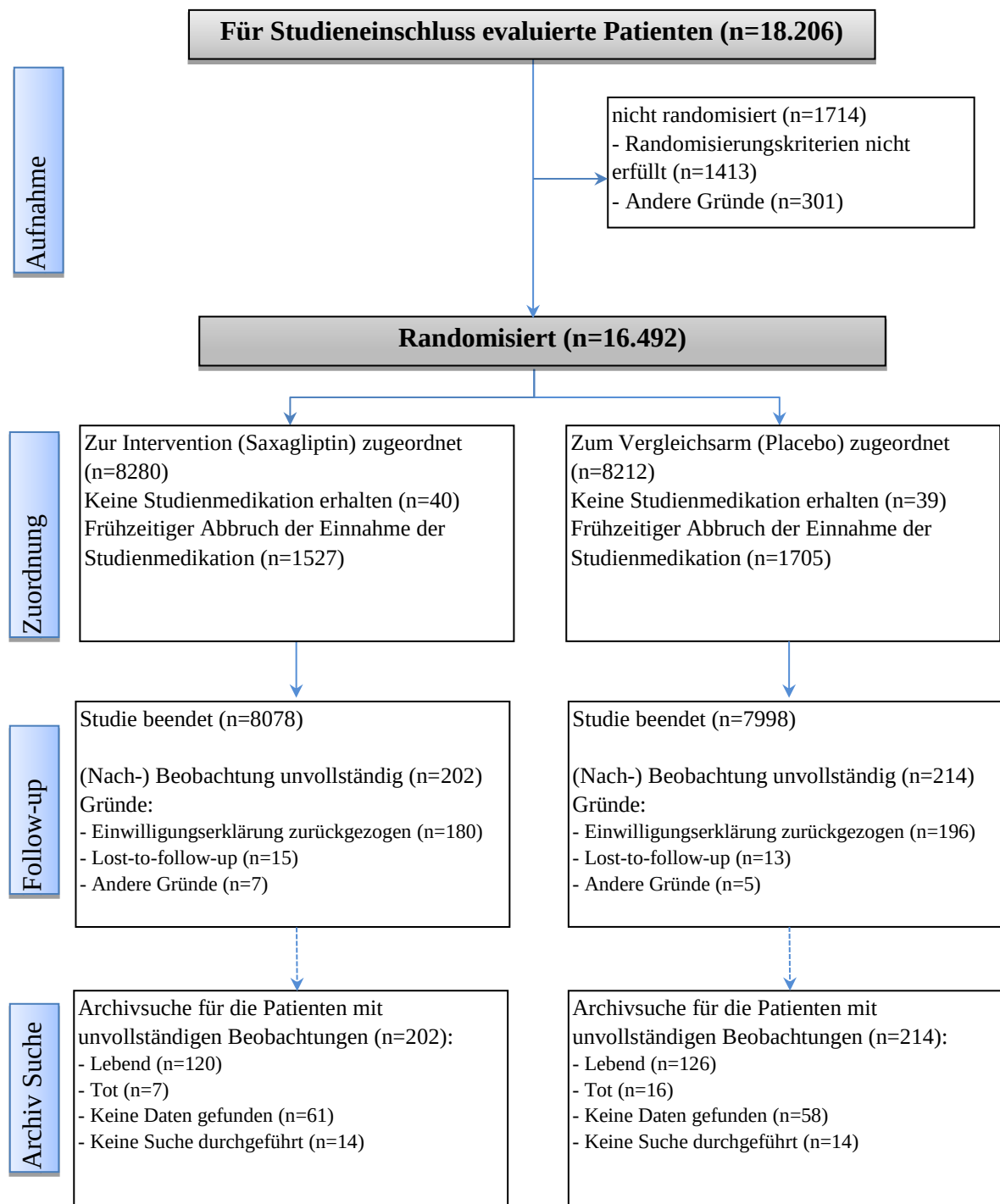


Abbildung 46: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie D1680C00003

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00001

Studie: D1680C00001**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht D1680C00001 (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011)	CSR_01

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_01).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer Double-Dummy-Technik (CSR_01).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die Double-Dummy-Technik nicht zu identifizieren war (CSR_01).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der

Studie.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _ **Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Hypoglykämien_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Gewichtsveränderung_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Unerwünschte Ereignisse _

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00002

Studie: D1680L00002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht D1680L00002 (AstraZeneca, 2012)	CSR_L02

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_L02).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer Double-Dummy-Technik (CSR_L02).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die Double-Dummy-Technik nicht zu identifizieren war (CSR_L02).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** _ **Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung_____
Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Hypoglykämien_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Gewichtsveränderung_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Unerwünschte Ereignisse _

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003 Studienpopulation

Studie: D1680C00003 Studienpopulation

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht D1680C00003 (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013)	CSR_03

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_03).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer Single-Dummy-Technik (CSR_03).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die Single-Dummy-Technik nicht zu identifizieren war (CSR_03).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Hypoglykämien_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Stationäre Behandlungen _

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Weitere Folgekomplikationen_**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Gewichtsveränderung _**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)_

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

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

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Unerwünschte Ereignisse_

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003 ZP zVT

Studie: __ D1680C00003 ZP zVT _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht D1680C00003 (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013)	CSR_03

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_03).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer Single-Dummy-Technik (CSR_03).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die Single-Dummy-Technik nicht zu identifizieren war (CSR_03).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Im Behandlungsarm wurden die Patienten selektiert, die mit Metformin vorbehandelt waren. Die weitere Behandlung nach Randomisierung zu Saxagliptin erfolgte wie in der Studie vorgesehen mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (außer DPP-4-Inhibitoren). Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die ebenfalls mit Metformin vorbehandelt waren, jedoch nach Randomisierung zu Placebo innerhalb von drei Monaten Sulfonylharnstoff hinzubekommen haben. Bei einem derartigen Vergleich wird die Randomisierung gebrochen, was zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führt. Dennoch wird diese Analyse im Dossier dargestellt, da ein Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Metformin+Sulfonylharnstoff“ ansonsten nicht möglich gewesen wäre.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _Gesamtmortalität_

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden Behandlungsarmen

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

Endpunkt: _ Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☒ nein

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden
Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung
auszugehen.

Endpunkt: _Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)_

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden
Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung
auszugehen.

Endpunkt: _Hypoglykämien_

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden
Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung
auszugehen.

Endpunkt: _Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien_

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

Endpunkt: _ Stationäre Behandlungen _

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden
Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung
auszugehen.

Endpunkt: _ Weitere Folgekomplikationen _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden
Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung
auszugehen.

Endpunkt: _ Gewichtsveränderung _

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden
Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung
auszugehen.

Endpunkt: _ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden
Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung
auszugehen.

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse_

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Randomisierungsbruch aufgrund unterschiedlicher Selektion von Patienten in den beiden
Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung
auszugehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
