Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

AstraZeneca GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **5**
Abbildungsverzeichnis **12**
Abkürzungsverzeichnis **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **19**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 20
4.2 Methodik 46
4.2.1 Fragestellung 46
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 49
4.2.3 Informationsbeschaffung 52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 53
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 53
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 55
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 57
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 60
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 60
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 60
4.2.5.3 Meta-Analysen 68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 81
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 95
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 97
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT 98
4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT 102
4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT 112
4.3.1.3.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT 112

4.3.1.3.1.3.2 Hypoglykämien – RCT ... 118
4.3.1.3.1.3.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT ... 125
4.3.1.3.1.4 Stationäre Behandlungen– RCT ... 130
4.3.1.3.1.5 Weitere Folgekomplikationen – RCT ... 141
4.3.1.3.1.6 Gewichtsveränderung – RCT ... 159
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – RCT ... 164
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse– RCT ... 176
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 184
4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT ... 187
4.3.1.3.2.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT ... 189
4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT ... 198
4.3.1.3.2.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT ... 198
4.3.1.3.2.3.2 Hypoglykämien – RCT ... 206
4.3.1.3.2.3.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT ... 215
4.3.1.3.2.4 Stationäre Behandlungen – RCT ... 221
4.3.1.3.2.5 Weitere Folgekomplikationen – RCT ... 233
4.3.1.3.2.6 Gewichtsveränderung – RCT ... 262
4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 272
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 283
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 293
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 293
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 293
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 293
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 295
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 300
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 302
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 304
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 304
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene ... 314
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 316
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT ... 317
4.3.2.1.3.1.1 Kardiale Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 317
4.3.2.1.3.1.2 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – indirekte Vergleiche aus RCT ... 320
4.3.2.1.3.1.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – indirekte Vergleiche aus RCT ... 320
4.3.2.1.3.1.2.2 Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 328
4.3.2.1.3.1.2.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 334
4.3.2.1.3.1.3 Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT ... 338
4.3.2.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 346
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 350

4.3.2.1.3.2.1 Kardiale Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT 351
4.3.2.1.3.2.2 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – indirekte Vergleiche aus RCT 353
4.3.2.1.3.2.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – indirekte Vergleiche aus RCT 353
4.3.2.1.3.2.2.2 Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT..... 354
4.3.2.1.3.2.2.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT 355
4.3.2.1.3.2.3 Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT 356
4.3.2.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.... 357
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 358
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 359
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... 359
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 360
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 360
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 361
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 361
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 361
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 362
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 362
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 362
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 363
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 363
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 366
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 366
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 369
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 389
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 390
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 390
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 390
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 390
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 390
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... 392
4.7 Referenzliste..... 393
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 402
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 412
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 417
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 421
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 554

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 583

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 24

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene 39

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie 45

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 52

Tabelle 4-5: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien 65

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

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 87

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung 88

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung 89

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung 96

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtmortalität 98

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 100
Tabelle 4-22: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität 102
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-24: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 104
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) 113
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measurements) (D1680C00003) 115
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Hypoglykämien 119
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-30: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 121
Tabelle 4-31: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 122
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 123
Tabelle 4-33: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien 125
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-35: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 127
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil an 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 (D1680C00003) 129
Tabelle 4-37: Operationalisierung von stationäre Behandlungen 131
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für stationäre Behandlungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-39: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 133
Tabelle 4-40: Ergebnisse für stationäre Aufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 139
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 140
Tabelle 4-42: Operationalisierung von weitere Folgekomplikationen 142

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für weitere Folgekomplikationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-44: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 144

Tabelle 4-45: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 151

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit erheblicher Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 153

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Gewichtsveränderung 159

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 161

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gewichtsreduktion (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 162

Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität 164

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-53: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 Studienpopulation) 166

Tabelle 4-54: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 ZP zVT) 169

Tabelle 4-55: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measurements) (D1680C00003) 172

Tabelle 4-56: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse 176

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 178

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 179

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 181

Tabelle 4-61: p-Werte der Interaktionstests für Gesamtmortalität (D1680C00003) 188

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 189

Tabelle 4-63: p-Werte der Interaktionstests für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität (D1680C00003) 190

Tabelle 4-64: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 193

Tabelle 4-65: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680C00003) ... 199
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 202
Tabelle 4-67: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00003) ... 207
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 211
Tabelle 4-69: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680C00003) ... 216
Tabelle 4-70: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 219
Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für stationäre Behandlungen (D1680C00003) ... 222
Tabelle 4-72: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 227
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Anteil an hospitalisierten Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 230
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 232
Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für weitere Folgekomplikationen (D1680C00003) ... 234
Tabelle 4-76: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 244
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 248
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Änderung der Albuminurie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 253
Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00003) ... 263
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 266
Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00003) ... 273
Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 275
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (D1680C00003) ... 276
Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) ... 280
Tabelle 4-85: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 294
Tabelle 4-86: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 295

Tabelle 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 301

Tabelle 4-88: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche 302

Tabelle 4-89: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 303

Tabelle 4-90: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 306

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche 308

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für indirekte Vergleiche 309

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für indirekte Vergleiche – Fortsetzung 310

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche – Fortsetzung 310

Tabelle 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche 315

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 316

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche - Fortsetzung 316

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden 317

Tabelle 4-99: Operationalisierung von kardiale Ereignisse 318

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiale Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 318

Tabelle 4-101: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040) 319

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden 320

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) 321

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT für indirekte Vergleiche 322

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040, Tovi 1998) 324

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Studienabbrüche (aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c)) oder die Einnahme der Notfallmedikation aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040) 326

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT für indirekte Vergleiche 327

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden 328

Tabelle 4-109: Operationalisierung von Hypoglykämien 329
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche 330
Tabelle 4-111: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040, Tovi 1998) 331
Tabelle 4-112: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040) 332
Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden 334
Tabelle 4-114: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien 334
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche 335
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit einem HbA1c <6,5% zu Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040) 336
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit einem HbA1c <7% zu Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040) 336
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden 338
Tabelle 4-119: Operationalisierung von Gewichtsveränderung 338
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche 339
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040, Tovi 1998) 341
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT für indirekte Vergleiche 345
Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden 346
Tabelle 4-124: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse 347
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 347
Tabelle 4-126: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040) 348
Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) 351
Tabelle 4-128: Ergebnisse für kardiale Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) 352

Tabelle 4-129: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) ... 353
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) ... 354
Tabelle 4-131: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) ... 354
Tabelle 4-132: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien– indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) 355
Tabelle 4-133: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) ... 356
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) ... 356
Tabelle 4-135: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) ... 357
Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040) ... 358
Tabelle 4-137: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 359
Tabelle 4-138: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 360
Tabelle 4-139: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 360
Tabelle 4-140: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 362
Tabelle 4-141: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene ... 384
Tabelle 4-142: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 389
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181040 ... 555
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00003 ... 563
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Tovi 1998 ... 579
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181040 ... 584
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003 - SP ... 592
Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003 ZP zVT ... 604
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tovi 1998 ... 617

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 101

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 101

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 106

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 106

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 107

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 107

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 108

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 108

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 109

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 109

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 110

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 110

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 111

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 111

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 134

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 135

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 135

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 136

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)..... 136

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)..... 137

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)..... 137

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)..... 138

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 145

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)..... 146

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 146

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die ZP zVT (rechts) der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)..... 147

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 147

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die ZP zVT (rechts) der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)..... 148

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 148

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)..... 149

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse). 149

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)..... 150

Abbildung 34: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 297

Abbildung 35: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche 299

Abbildung 36: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie CV181040..... 562

Abbildung 37: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie D1680C00003. 578

Abbildung 38: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für Tovi 1998..... 582

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-Inhibitor	Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms
ADA	American Diabetes Association
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Varianzanalyse
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSR	Studienbericht
CV	Kardiovaskulär
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, glomeruläre Filtrationsrate
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
FFA	Freie Fettsäuren
FPG	Fasting plasma glucose, Nüchternplasmaglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Glucagon-like peptide

Abkürzung	**Bedeutung**
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
hCG	humanem Choriongonadotropin
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HOMA	Homeostatic model assessment
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR	Hazard Ratio
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IL-6	Interleukin-6
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	Internationale Einheit
IVRS	Interactive voice response system
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niederer Dichte
LOCF	Last observation carried forward
MACE	Major adverse cardiac events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFPG	Mean fasting plasma glucose, Mittlere Nüchternplasmaglukose
MFWBG	Mean Fasting Whole Blood Glucose
mITT	Modified intention-to-treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	nicht berichtet
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PHQ-9	Patient Health Questionnaire, Patientengesundheitsfragebogen
PJ	Patientenjahre

Abkürzung	Bedeutung
PP	Per Protocol
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RevMan	Review Manager Software
RR	Relatives Risiko
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium Glucose Co-Transporter
SHIELD	Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Standard of Care
SP	Studienpopulation
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T4	Tetrajodthyronin
TG	Triglyzeride
Total-C	Gesamtcholesterin
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
US	Vereinigten Staaten
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

Abkürzung	**Bedeutung**
ZP	Zielpopulation
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 B des vorliegenden Dossiers stellt den medizinischen Zusatznutzen von Onglyza® in der der Add-on Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Humaninsulin mit Sulfonylharnstoff oder Humaninsulin-Monotherapie, dar.

Die Fragestellung lautet:

Ist für Onglyza® 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 einem Sulfonylharnstoff alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin+Sulfonylharnstoff oder gegebenenfalls nur Humaninsulin) unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten nachweisbar?

Zur Nutzenbewertung werden sowohl Studien mit Humaninsulin als auch solche mit Insulinanaloga herangezogen, da eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga aufgrund der therapeutischen Vergleichbarkeit mit Humaninsulin gegeben ist. Im Folgenden wird daher für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Begriff Insulin statt Humaninsulin verwendet.

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 1. Oktober 2013 Onglyza® einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (Anwendungsgebiet A) 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 Daten aus einer Langzeitsicherheitsstudie (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-TIMI 53, 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 SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) 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
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
    - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
    - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
    - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
- HbA1c[1]
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

[1] Surrogatendpunkt

Angaben zum HbA1c-Wert (glykiertes Hämoglobin) 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 insbesondere das Erreichen des HbA1c-Werts <7,5% ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden.

Datenquellen

Zur Identifizierung aller verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Onglyza® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Auffassung des G-BA in der zu bewertenden Indikation wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt (siehe Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1).

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet Ergebnisse aus einem direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)) sowie Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich (Studie CV181040 und Tovi 1998) zur Verfügung.

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Sicherheitsendpunktstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) 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 behandelten 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 einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Im Zuge der Randomisierung konnten diese Patienten als Add-on-Medikation Saxagliptin erhalten. Aus diesem Grund ist die Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) geeignet, für das vorliegende Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen nachzuweisen. Mit Sulfonylharnstoff vortherapierte Patienten, welche zu Placebo randomisiert wurden und bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle im Verlauf der Studie zusätzlich Insulin oder eine Insulin-Monotherapie erhielten, wurden mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie behandelt. Somit erlaubt die Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) einen Vergleich von Sulfonylharnstoff+Saxagliptin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie. Die Studie wurde daher in die Bewertung eingeschlossen. Für die Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) wurden die Daten des vorliegenden Studienberichts sowie daraus berechnete Post-hoc-Analysen für die Zielpopulation (Zielpopulation zVT) verwendet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden für die Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation sowie für die Zielpopulation zVT dargestellt.

Zur Zielpopulation zVT gehörten Patienten, die ausschließlich mit Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Patienten, die eine Kreatinin-Clearance ≥50 mL/min und <60 mL/min aufwiesen, wurden ausgeschlossen, da diese Patienten in der Studie mit einer für diesen Grad der Niereninsuffizienz nicht empfohlenen Saxagliptin-Dosierung von 5 mg behandelt wurden. Patienten, die Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoff aufwiesen, wurden ebenfalls aus der Analyse für Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) ausgeschlossen. Im Interventionsarm wurden die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu Saxagliptin mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC), mit Ausnahme von Insulin, behandelt wurden. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff ein Vergleich zwischen Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (als Teil einer SOC-Behandlung, die kein Insulin beinhaltete) und Placebo+Insulin±Sulfonylharnstoff (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-4-Inhibitor beinhaltete).

Die Ergebnisse für den adjustierten indirekten Vergleich beziehen sich jeweils auf die Zielpopulation und werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff herangezogen. Die Studie CV181040 verglich Saxagliptin+Glibenclamid mit Placebo+Glibenclamid und die Studie Tovi 1998 verglich Insulin mit einem der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glipizid. Anhand dieser beiden Studien ist daher ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Sulfonylharnstoff möglich.

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 B) 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 mellitus, die unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie 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 Sulfonylharnstoff	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie[2]	Kombinationsbehandlung mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie[3] (es werden Humaninsulin und Insulinanaloga berücksichtigt)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

[1] Patienten deren Onglyza®-Dosierung aufgrund einer Niereninsuffizienz nicht der Fachinformation entsprach, werden ausgeschlossen.

[2] Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden

[3] Beide vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapien sollen berücksichtigt werden

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 im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den vorliegenden Quellen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage. 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 Gruppenzuteilung, 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 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 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.

Indirekte Vergleiche

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

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

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

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

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

Für Vergleiche dichotomer Variablen wird das vom G-BA präferierte OR dargestellt 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).

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. Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen (Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre für Studie D1680C00003 und Studie CV181040), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre für Studie D1680C00003), Geschlecht (männlich vs. weiblich für Studie D1680C00003 und Studie CV181040), Länder bzw. Regionen (für Studie D1680C00003), HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5% für Studie D1680C00003) und präspezifizierte Subgruppen (für Studie D1680C00003) 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 einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder einer Insulin-Monotherapie)

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet Ergebnisse aus einem direkten Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)) sowie Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich (Studie CV181040 und Tovi 1998) zur Verfügung.

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 zugesprochenen Zusatznutzen für Onglyza® zu bestärken.

Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) wird nur die Zielpopulation zVT herangezogen. Dieses Vorgehen erfüllt die Vorgaben des G-BA für die Darstellung eines Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff bzw. Insulin-Monotherapie. Unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen lässt diese Analyse deshalb die Beurteilung des Zusatznuztens von Saxagliptin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff im Vergleich gegenüber Insulin+Sulfonylharnstoff bzw. Insulin-Monotherapie zu. Dem Verzerrungspotenzial dieses nicht-randomisierten Vergleichs wurde Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet wurden. Die auf diesem Vergleich basierenden Endpunktergebnisse wurden nur eingeschränkt in die Gesamtabwägung des Zusatznutzenausmaßes mit einbezogen.

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) 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.

Die Ergebnisse für den adjustierten indirekten Vergleich beziehen sich jeweils auf die Zielpopulation und werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff herangezogen. Die Studie CV181040 verglich Saxagliptin+Glibenclamid mit Placebo+Glibenclamid und die Studie Tovi 1998 verglich Insulin mit einem der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glipizid. Anhand dieser beiden Studien ist daher ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Sulfonylharnstoff möglich. Dem Verzerrungspotenzial des adjustierten indirekten Vergleiches wurde Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet wurden.

Betrachtung der Gesamtmortalität

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

Sowohl in der Studienpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) als auch in der Zielpopulation zVT zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtmortalität.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Die Gesamtmortalität wurde nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Gesamtbeurteilung der Gesamtmortalität

Eine Verlängerung des Lebens ist für den Patienten der wichtigste Parameter überhaupt und herausragendes Therapieziel jeder medizinischen Behandlung. Onglyza® verändert die Gesamtmortalität im Vergleich zur Standardtherapie nicht. Die Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin kein substanzeigenes Risiko bezüglich der Gesamtmortalität birgt und bestätigen die Sicherheit von Onglyza®. Daraus ergibt sich für die Gesamtmortalität durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine statistisch signifikante Veränderung der Lebensdauer, so dass sich für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® ableiten lässt.

Betrachtung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität

Typ-2-Diabetes-Patienten haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil, wodurch es zu einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei diesen Patienten kommt. Daher empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) bei der Auswahl der Therapie neben Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität und Patientenpräferenz auch das patientenindividuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen und Begleiterkrankungen zu berücksichtigen.

In ihrer Richtlinie zur Durchführung von Studien im Bereich Diabetes mellitus weist die European Medicines Agency (EMA) darauf hin, dass neue Antidiabetika vorzugsweise einen positiven oder neutralen Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Gewicht, Blutdruck und Lipidwerte haben sollten. Um den Einfluss der Behandlung auf das kardiovaskuläre Risiko aus den klinischen Studien beurteilen zu können, sollten auch

Patienten mit besonderem 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. Dazu sollte 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 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 Hinweise auf ein (inakzeptables) kardiovaskuläres Risiko gesehen werden, wird keine Zulassung erteilt und / 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-Studienprogamms nicht mehr möglich. Die Studie D1680C00003 wurde daher nach der Zulassung von Saxagliptin entsprechend den Auflagen der FDA durchgeführt, um die kardio- und zerebrovaskulären Risiken einer Behandlung mit Saxagliptin abzubilden.

Die Studie D1680C00003 erfüllt die von der europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörde 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.

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

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 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkts für die beiden Behandlungsarme.

Für die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod und nicht tödlicher Myokardinfarkt ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Die Betrachtung des Endpunktes alle Myokardinfarkte liefert keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die nicht tödlichen Schlaganfälle und alle Schlaganfälle ist das HR aufgrund fehlender Ereignisse in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe nicht berechenbar.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Kardiale Ereignisse wurden lediglich im Rahmen der Studie CV181040 als Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24 Wochen bzw. 76 Wochen erhoben. Beim Auftreten kardialer Ereignisse ergeben sich in der Studie CV181040 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Da die kardialen Ereignisse nur in Studie CV181040 erhoben wurden, konnte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Gesamtbeurteilung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität bzw. kardiale Ereignisse

Die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Onglyza® verändert die kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Standardtherapie nicht. Die Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin kein substanzeigenes, kardiovaskuläres Risiko birgt und bestätigen die kardiovaskuläre Sicherheit von Onglyza®. Daraus ergibt sich für die kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Veränderung des Risikos für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, so dass sich für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® ableiten lässt.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Zur Prävention von Folgekomplikationen des Typ-2-Diabetes mellitus empfiehlt die aktuelle NVL, unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele einen HbA1c im Korridor von 6,5% bis 7,5% anzustreben. Kann dieser Zielwert unter einer Kombinationstherapie mit oralem Antidiabetikum (OAD) oder OAD und Glucagon-like peptide (GLP)-1-Agonisten nicht erreicht werden, wird die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen.

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. Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar.

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

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.

Trotz der im Studienprotokoll geforderten optimalen Blutzucker-Einstellung wurde bei Patienten, die Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant 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. Allerdings relativieren Zusatzanalysen dieses Resultat, welches überdies nicht relevant für die Ableitung eines Zusatznutzens ist. Die erhöhte Anzahl an Hypoglykämien ist im Interventionsarm bei mit Sulfonylharnstoff vorbehandelten Patienten aufgetreten, d.h. ursächlich für dieses Ergebnis ist nur eine Teilpopulation der SOC-Gruppe. Die Ergebnisse der zusätzlichen Auswertungen sprechen daher gegen einen substanzeigenen Effekt von Saxagliptin.

Darüber hinaus erreichten in der Studienpopulation statistisch signifikant mehr Patienten unter Saxagliptin+SOC einen HbA1c-Wert unter 7,5%, ohne dass Hypoglykämien auftraten.

Die in der Studienpopulation beobachteten Unterschiede sowohl bei der Blutzucker-Kontrolle als auch bei den Hypoglykämien stellten sich in der Zielpopulation zVT nicht dar. In der Zielpopulation zVT zeigt sich bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Der indirekte Vergleich bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle mit der Studie CV181040 und der Studie von Tovi 1998 zeigt sowohl nach 24 / 26 als auch nach 50 / 52 Wochen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der SU+Saxagliptin-Behandlungsgruppe. Da der HbA1c-senkende Effekte von Antidiabetika u. a. stark vom HbA1c-Ausgangswert abhängt, muss das Ergebnis jedoch hinterfragt werden, da der durchschnittliche HbA1c-Ausgangswert insbesondere in der Studie von Tovi 1998 höher war (9,1% in der Sulfonylharnstoff-Gruppe und 9,3% in der Insulin-Gruppe) als der in der Studie CV181040 (8,48% in der SU+Saxagliptin-Gruppe und 8,44% in der SU+Placebo-Gruppe).

In der Studie von Tovi 1998 wurde die Anzahl an Patienten, die während der Studie mindestens eine Hypoglykämie hatten, nicht für die Sulfonylharnstoff-Gruppe berichtet. Aus diesem Grund konnte bezüglich der Hypoglykämien kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Eine gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien ist daher nur für die Studie CV181040 möglich. Für das Erreichen des HbA1c-Werts (<6,5% / <7%) ohne das Auftreten von Hypoglykämien ergeben sich folgende Ergebnisse: nach 24 Wochen haben statistisch signifikant mehr Patienten in der SU+Saxagliptin-Gruppe einen HbA1c-Wert unter 6,5% ohne Hypoglykämien. Nach 76 Wochen ist dieser Unterschied nicht mehr statistisch signifikant. Bezüglich der Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7% ohne Hypoglykämien gibt es sowohl nach 24 als auch nach 76 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SU+Saxagliptin.

Gesamtbeurteilung der Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Insgesamt lässt sich für die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® ableiten.

Betrachtung der stationären Behandlungen

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigte hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von 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 Behandlungsgruppen 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).

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 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.

Bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen in der Zielpopulation zVT statistisch signifikant zugunsten von SU+Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 0,12 [0,02;0,59]).

Die Zielpopulation zVT zeigt für die stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz und aufgrund koronarer Revaskularisation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Zielpopulation zVT traten bezüglich der stationären Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris und den stationären Behandlungen aufgrund von Hypoglykämie keine Ereignisse bei den mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden kann. In der Zielpopulation zVT zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Dauer der stationären Aufenthalte.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Die stationären Behandlungen wurden nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Gesamtbeurteilung der stationären Behandlungen

Typ-2-Diabetes-Patienten werden in Deutschland sowohl ambulant als auch stationär wegen symptomatischen Ereignissen wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen des Typ-2-Diabetes mellitus versorgt. Da eine stationäre Behandlung von den Patienten als eine Belastung wahrgenommen wird, ist eine Verringerung der Anzahl von stationären Behandlungen (bedingt durch Ereignisse wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen) erstrebenswert.

Die Vermeidung von stationären Behandlungen durch die Verringerung der Anzahl an hospitalisierten Patienten durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff stellt damit eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Daraus ergibt sich für den Endpunkt stationäre Behandlungen durch die Therapie mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Onglyza®.

Betrachtung der weiteren Folgekomplikationen

Neben der bereits berichteten erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität treten bei Typ-2-Diabetes-Patienten 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.

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

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.

In der Zielpopulation zVT der Studie D168C00003 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten und der Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation und Laserbehandlung der Netzhaut traten in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe der Zielpopulation zVT keine Ereignisse auf, weshalb eine Berechnung des Hazard Ratios nicht möglich ist.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Die weiteren Folgekomplikationen wurden nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Gesamtbeurteilung der weiteren Folgekomplikationen

Insgesamt lässt sich für die weiteren Folgekomplikationen durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® 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.

Das metabolische Syndrom[2], dessen zentraler Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetes-Patienten darstellt. 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. 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 Insulinresistenz, Lipidprofil oder Blutdruck. 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.

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. 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

[2] 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 mellitus.

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.

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 D1680C00003 (direkter Vergleich)

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigte sich zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC hinsichtlich der Gewichtsreduktion ≥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.

Die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtszunahme (≥5%) sowie bezüglich der Gewichtsreduktion (≥5%) zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Der indirekte Vergleich SU+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie zeigt für die Änderung des Körpergewichts sowohl nach 24 / 26 Wochen als auch nach 50 / 52 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SU+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: nach 24 / 26 Wochen -2,70 [-4,64;-0,76] und nach 50 / 52 Wochen -4,20 [-6,36;-2,04]). Der statistisch signifikante Unterschied zu Woche ist 50 / 52 klinisch relevant.

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

Insgesamt zeigten die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs eine anhaltende und zu Woche 50 / 52 klinisch relevante Gewichtsreduktion und bestätigen damit die Verhinderung 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. 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 stellt eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Daraus ergibt sich hinsichtlich der Gewichtsveränderung ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D)

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Studie D1680C00003 einerseits deskriptiv aus Antworten auf den EuroQol 5 dimensions (EQ-5D)-Fragebogen und als Änderung des EQ-5D VAS dargestellt.

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).

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Gesamtbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D)

Insgesamt lässt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® ableiten.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede der Behandlungsgruppen in Bezug auf die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse und die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse. Zudem gab es in der Studienpopulation keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Fälle von Pankreatitis und im Speziellen der akuten Pankreatitis.

In der Zielpopulation zVT gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,10 [0,02;0,47]) und der Gesamtrate an Studienabbrüchen aufgrund UE (OR [95%-KI]: 0,16 [0,03;0,81]) zugunsten der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Verringerung der Thrombozytenzahl zugunsten der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 0,06 [0,01;0,65]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden. Für Pankreatitis konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen berechnet werden, da in keiner der beiden Gruppen ein Ereignis auftrat.

Für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class gab es bezüglich des Endpunktes kardiale Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,13 [0,03;0,52]) in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Für die Studie CV181040 zeigte sich zusammenfassend im Vergleich SU+Saxagliptin versus SU+Placebo keine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und keine statistisch signifikant erhöhte Rate an Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse wurden nur für die Studie CV181040 berichtet, daher konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern. Aufgrund dessen ergibt sich für die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff aufgrund der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen), der relevanten Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Gesamtrate an Studienabbrüchen aufgrund UE) und der bedeutsamen Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Verringerung der Thrombozytenzahl) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Onglyza® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen in den Studien D1680C00003 und CV181040 zeigten in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen. Für die Studie Tovi 1998 konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

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

Endpunkt	**Indirekter Vergleich (CV181040, Tovi 1998)**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Gesamtmortalität (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,36 [0,11;2,28]	Kein ZN/Schaden
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität			
Kardiale Ereignisse	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Kombinierter Endpunkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,26 [0,09;1,09]	Kein ZN/Schaden
Kardiovaskulärer Tod (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,26 [0,07;1,67]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,22 [0,04;4,11]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Schlaganfall (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,22 [0,04;4,11]	Kein ZN/Schaden
Alle Schlaganfälle (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien			
HbA1c-Senkung (MWD (SE) [95%-KI])	**1,08 [0,14;2,02]**[2,a] **1,67 [0,66;2,68]**[1]	-0,57 (0,495) [-1,54;0,40][3] -0,42 (0,523) [-1,45;0,61][4] -0,83 (0,558) [-1,92;0,27][5]	Kein ZN/Schaden
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,67 [0,04;12,10][3] 0,34 [0,04;2,86][4] 0,36 [0,04;3,03][5]	Kein ZN/Schaden
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,17 [0,01;3,51]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung	Nicht erhoben	kein Zusatznutzen[3] kein Zusatznutzen[4] kein Zusatznutzen[5]	Kein ZN/Schaden
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,16 [0,06;23,27][3] 2,01 [0,10;40,03][4] 1,02 [0,05;21,84][5] 1,38 [0,07;27,49][6]	Kein ZN/Schaden
Stationäre Behandlungen			
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von…			

Endpunkt	**Indirekter Vergleich (CV181040, Tovi 1998)**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Herzinsuffizienz (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,41 [0,08;7,54]	Kein ZN/Schaden
instabiler Angina Pectoris (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
koronarer Revaskularisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,48 [0,10;8,69]	Kein ZN/Schaden
Hypoglykämie (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Patienten mit stationärem Aufenthalt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	**0,12 [0,02;0,59]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**
Gesamtdauer pro Patient (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	1,60 (3,7222) [-5,70;8,90]	Kein ZN/Schaden
Dauer pro Aufenthalt (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	-0,70 (1,5833) [-3,80;2,40]	Kein ZN/Schaden
Weitere Folgekomplikationen			
Zeit bis zur/zum ersten…			
Amputation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
peripheren Revaskularisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
symptomatischen renalen Ereignis (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin –Quotienten (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	0,97 (5,9069) [-10,61;12,55][3] 2,47 (9,0893) [-15,35;20,28][4] 11,12 (10,0473) [-8,57;30,81][5]	Kein ZN/Schaden
Änderungen der Albuminurie[7] (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Gewichtsveränderung			
Patienten mit Gewichtszunahme um >5% (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	2,14 [0,12;38,10][3] 1,08 [0,06;20,96][4] 0,49 [0,05;4,79][5]	Kein ZN/Schaden
Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,55 [0,09;27,87][3] 0,45 [0,04;4,50][4] 0,53 [0,05;5,17][5]	Kein ZN/Schaden

Endpunkt	**Indirekter Vergleich (CV181040, Tovi 1998)**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Änderung im Vergleich zum Ausgangswert (MWD (SE) [95%-KI])	**-2,70 [-4,64;-0,76][2,a]** **-4,20 [-6,36;-2,04][1]**	Nicht erhoben	**Anhaltspunkt für geringen ZN**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)[7]	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate UE (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,12 [0,01;2,12]	Kein ZN/Schaden
Gesamtrate SUE (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	**0,10 [0,02;0,47]**	**Anhaltspunkt für erheblichen ZN**
Studienabbrüche aufgrund von UE (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	**0,16 [0,03;0,81]**	**Anhaltspunkt für geringen ZN**
UE von speziellem Interesse[7]			
Verringerte Thrombozytenzahl (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	**0,06 [0,01;0,65]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**

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

[1] 50 / 52 Wochen

[2] 24 / 26Wochen

[3] 52 Wochen

[4] 104 Wochen

[5] Behandlungsende

[6] LOCF

[7] Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 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 FDA fordert seit 2008 den Ausschluss eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos 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 dem adjustierten indirekten Vergleich anhand Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 – weisen den medizinischen Zusatznutzen von Onglyza®, insbesondere unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nach.

Die drei im vorliegenden Modul herangezogenen Studien weisen grundsätzlich eine hohe methodische Qualität auf. Für die Studien CV181040 ist von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, bei der Studie Tovi 1998 kann aufgrund der geringen Fallzahl und des offenen Studiendesigns eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem wurde anhand Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Diesem Umstand wurde Rechnung getragen, indem von den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Die Studie D1680C00003 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie und ihre Ergebnisse entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib. Für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 ist hingegen von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit und einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dem Verzerrungspotenzial für die Zielpopulation zVT 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 AM-NutzenV § 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 Sulfonylharnstoff im Hinblick auf das Gesamtüberleben und kardiovaskuläre Endpunkte.

Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Onglyza® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie**. Dieser Zusatznutzen begründet sich zum einen darin, dass für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 ein Vorteil für Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff für den Endpunkt stationäre Behandlungen besteht. Da eine stationäre Behandlung von den Patienten als eine Belastung wahrgenommen wird, ist eine Verringerung der Anzahl von stationären Behandlungen (bedingt durch Ereignisse wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen) erstrebenswert. Auch für die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (verringerte Thrombozytenzahl) gab es in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 einen Vorteil für Onglyza® als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie. Da unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie für den Patienten belastend sein können und die Therapieadhärenz verschlechtern, ist ein Vorteil diesbezüglich relevant für den Patienten. Des Weiteren wurde anhand des adjustierten indirekten Vergleiches ein Vorteil für Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff in Bezug auf die Gewichtsveränderung gezeigt. 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.

Durch die langfristig und international angelegte, randomisierte, doppelblinde, klinische Langzeit-Vergleichsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin bestätigt werden. 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, 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen die Sicherheit von Saxagliptin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff. Die Daten aus der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigen im Hinblick auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie weiterer Folgekomplikationen keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff und einer Behandlung mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie. Darüber hinaus zeigen sich für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zudem Vorteile für Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff für die Endpunkte stationäre Behandlungen, Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüche aufgrund von

unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (verringerte Thrombozytenzahl) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass das vorliegende Modul zur Neubewertung von Saxagliptin als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff die initial eingereichte Evidenzbasis vergrößert. Mittels der dargestellten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin anhand der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 konnte die Langzeitsicherheit dieses Wirkstoffs nachgewiesen und somit die Befristungsgründe des G-BA vollumfänglich adressiert und ausgeräumt werden. Auf Basis der relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie dem Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit ergibt sich **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Onglyza® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie.**

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

Endpunkt	**Quantifizierung des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Gesamtmortalität	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Stationäre Behandlungen[1]	Beträchtlich	Anhaltspunkt
Folgekomplikationen	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Gewichtsveränderung	Gering	Anhaltspunkt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Unerwünschte Ereignisse[2]	Erheblich	Anhaltspunkt

[1] Zusatznutzen für die Operationalisierung Anteil Patienten mit stationärem Aufenthalt; für die weiteren Operationalisierung (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, Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte (Ereignisse)) ergab sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.

[2] Zusatznutzen für die Operationalisierung Gesamtrate SUE (erheblich), Studienabbruch aufgrund UE (gering), Raten UE von speziellem Interesse - Verringerung der Thrombozytenzahl (beträchtlich); für die weiteren Operationalisierung (Gesamtrate 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 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 als Hydrochlorid (Onglyza®). Saxagliptin ist ein 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 erwachsener 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

(1) in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Anwendungsgebiet A).

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

(3) in Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Dossier nicht notwendig).

(4) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Anwendungsgebiet C).

(5) 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 einem Sulfonylharnstoff dar (Anwendungsgebiet B). Der Zusatznutzen in den Anwendungsgebieten A, C und D wird in separaten Modulen (Modul 4A, Modul 4C, Modul 4D) dargestellt.

Fragestellung

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung adressiert den Zusatznutzen von Onglyza® in Add-on Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie: der Kombinationsbehandlung mit Humaninsulin+Sulfonylharnstoff oder gegebenenfalls nur mit Humaninsulin.

Somit ergibt sich folgende Fragestellung:

Ist für Onglyza® 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 einem Sulfonylharnstoff alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin+Sulfonylharnstoff oder gegebenenfalls nur Humaninsulin) unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten nachweisbar?

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, 2013c). 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 Daten aus einer Langzeitsicherheitsstudie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) von AstraZeneca herangezogen werden (G-BA, 2013b). 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 SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) nun vorliegen.

Mit Beschluss vom 19.02.2015 wurde die Befristung des Zusatznutzens von Onglyza® bis zum 01.07.2016 verlängert (G-BA, 2015).

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen. Patienten, die nicht entsprechend der Fachinformation zu Onglyza® (AstraZeneca, 2015) behandelt wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist die Kombination aus Humaninsulin und einem Sulfonylharnstoff bzw. einer Therapie nur mit Humaninsulin.

Zur Nutzenbewertung werden sowohl Studien mit Humaninsulin als auch solche mit Insulinanaloga herangezogen. Insulinanaloga werden in internationalen Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus empfohlen (Inzucchi et al., 2012) und weltweit eingesetzt. Der G-BA stellte bereits 2010 fest, dass lang wirkende Insulinanaloga und Humaninsulin gleichermaßen zweckmäßig sind (Bundesministerium für Gesundheit, 2010).

Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga als hinreichend an (IQWiG, 2014).

Ebenso befürwortet die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Insulin degludec ein Insulinanalogon als zweckmäßige Vergleichstherapie (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2014).

Darüber hinaus legen mehrere in Deutschland durchgeführte Beobachtungsstudien den Schluss nahe, dass Insulinanaloga bezüglich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit

gegenüber Humaninsulin sogar eher vorteilhaft sind (Kress et al., 2012; Rathmann und Kostev, 2013; Rathmann et al., 2014).

Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga aufgrund der therapeutischen Vergleichbarkeit mit Humaninsulin gegeben. Im Folgenden wird daher für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Begriff Insulin statt Humaninsulin verwendet.

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 sind wie folgt definiert und begründet.

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Modul zugrunde liegenden Zielpopulation, für die Onglyza® zugelassen ist

(AstraZeneca, 2015): Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Sulfonylharnstoff-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 Onglyza® (bei mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz 2,5 mg/Tag Onglyza®, anderenfalls 5 mg/Tag Onglyza®; (AstraZeneca, 2015)) behandelt wurden.

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

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-027) am 13.08.2012 festgelegten Therapie (Klipper, 2012): die Kombinationsbehandlung mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder gegebenenfalls nur mit Insulin. Wie in Abschnitt 4.2.1 dargelegt, werden hierbei Humaninsulin und Insulinanaloga berücksichtigt.

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
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen

- Unerwünschte Ereignisse
    - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
    - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
    - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
- HbA1c[3]
- 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.

Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert, dargestellt und im Zusammenhang mit Ergebnissen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Hypoglykämien, interpretiert. Hierzu soll zudem im Dossier als kombinierter Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Werts <7,5% ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden. Weitere Details sind unter 4.2.5.2 beschrieben.

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

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

[3] Surrogatendpunkt

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 mellitus, die unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie 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 Sulfonylharnstoff	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie[2]	Kombinationsbehandlung mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie[3] (es werden Humaninsulin und Insulinanaloga berücksichtigt)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

[1] Patienten deren Onglyza®-Dosierung aufgrund einer Niereninsuffizienz nicht der Fachinformation entsprach, werden ausgeschlossen.

[2] Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden

[3] Beide vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapien sollen berücksichtigt werden

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 Suchen finden über die Plattform Ovid statt.

Literaturrecherche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es werden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-A1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Onglyza® in Add-on Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie) erlauben. Die Studien werden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-4 selektiert.

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

Literaturrecherchen nach RCT für indirekte Vergleiche zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusätzlich werden zwei weitere Literaturrecherchen zur Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt, um Evidenz für indirekte Vergleiche zu identifizieren:

- eine Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Ermittlung von RCT mit möglichen Brückenkomparatoren für einen indirekten Vergleich (Anhang 4-A2),

  sowie

- eine Recherche nach RCT welche die zweckmäßige Vergleichstherapie mit den möglichen identifizierten Brückenkomparatoren vergleichen (Anhang 4-A2).

Für das zu bewertende Arzneimittel werden RCT im Anwendungsgebiet gesucht, die einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Onglyza® in Add-on Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erlauben. Die RCT werden anhand der Selektionskriterien in Tabelle 4-4 identifiziert. Das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichstherapie (Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie) wird hierbei nicht einbezogen und jeglicher Komparator als Vergleichstherapie berücksichtigt.

Bei der Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie) werden ebenfalls die Selektionskriterien aus Tabelle 4-4 angewendet, mit der Ausnahme des Selektionskriteriums bezüglich der Intervention. Statt dieses Kriteriums wird nach möglichen

Brückenkomparatoren gesucht, die sich aus der Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich ergeben haben.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen für indirekte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien 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 (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.

Beschreibung der Suche

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.

Studienregistersuche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 oben dargestellten Methodik durchgeführt.

Es werden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-B1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Onglyza® in Add-on Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie) erlauben. Die Studien werden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-4 selektiert.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche für direkte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Studienregistersuchen nach RCT für indirekte Vergleiche zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusätzlich werden zwei weitere Studienregistersuchen nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt, um Evidenz für indirekte Vergleiche zu identifizieren:

- eine Registersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Ermittlung von RCT mit möglichen Brückenkomparatoren für einen indirekten Vergleich (Anhang 4-B2),

  sowie

- eine Registersuche nach RCT welche die zweckmäßigen Vergleichstherapie mit den möglichen identifizierten Brückenkomparatoren vergleichen (Anhang 4-B2).

Für das zu bewertende Arzneimittel werden RCT im Anwendungsgebiet gesucht, die einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Onglyza® in Add-on Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erlauben. Die RCT werden anhand der Selektionskriterien in Tabelle 4-4 identifiziert. Das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichstherapie (Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie) wird hierbei nicht einbezogen und jeglicher Komparator als Vergleichstherapie berücksichtigt.

Bei der Studienregistersuche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie), werden ebenfalls die Selektionskriterien aus Tabelle 4-4 angewendet mit der Ausnahme des Selektionskriteriums bezüglich der Intervention. Statt diesem Kriterium wird nach möglichen Brückenkomparatoren gesucht, die sich aus der Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich ergeben haben.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche für indirekte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

Sollten für die Darstellung des Zusatznutzens indirekte Vergleiche herangezogen werden, wird über die oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien hinaus zusätzlich überprüft ob die Populationen, Studiendesign und Studienprozeduren der für einen indirekten Vergleich in Frage kommenden Studien übereinstimmen, um so einen adäquaten Vergleich zu gewährleisten. Dies stellt eine weitere Selektion der Evidenz dar und erfolgt nach Identifikation potenziell relevanter Studien.

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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] bzw. STROBE-Statements[6] 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 im Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 (randomisierte kontrollierte Studien) bzw. im Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und 4.3.2.1.2.2 (Studien für den indirekten Vergleich) beschrieben. Die Beschreibung randomisierter kontrollierter Studien erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des 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

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] 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.
[6] 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.

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 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, Body Mass Index (BMI), HbA1c vor Randomisierung, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategorielle Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler (SE) oder SD bzw. Anteile und entsprechende 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 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 Software (RevMan, Version 5.3) 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}=Wurzel($SE_A^2 + SE_B^2$) berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen normalverteilter, kontinuierlicher Variablen werden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. Standardfehler=Standardabweichung/√n.

Die in diesem Dossier präsentierten Analysen sowie die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des 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
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

  - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
- HbA1c[7]
- 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 widergespiegelt. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunktkategorien als patientenrelevant eingestuft hat (IQWiG, 2009a; IQWiG, 2013).

Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien bei guter Blutzuckersenkung 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 Modul 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

[7] 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 Modul 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) 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, 2014a).

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 intensivierte 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	Zusatznuten
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 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 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 durchaus 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 Therapieverträglichkeit 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-Werts <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, substanzieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Betrachtung des 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-Werts <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, 2014b). 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
  - erhebliche 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 Verschlechterung der diabetischen Retinopathie oder anderer lokaler Behandlung der diabetischen Retinopathie

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).

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 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 werden Gewichtsveränderungen für die Ableitung eines Zusatznutzens als patientenrelevant betrachtet. Eine Gewichtsreduktion von etwa 5% wird bei einem BMI von 27-35 kg/m^2 in der aktuellen Leitlinie empfohlen, bei einem BMI >35 kg/m^2 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 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 visuellen Analogskala (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 European Quality of Life Group (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, 2014b), 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 zusätzlich 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 2500 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, SD): Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI. Zusätzlich wurden Patienten erfasst, die im Jahr 2014 von einer anderen Therapie auf die Therapie mit Sulfonylharnstoff+ein weiteres OAD oder Insulin+Sulfonylharnstoff 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 Effekten[8] 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.

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

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 verwendet[9] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[10] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

Sind die Einzelstudien 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.

---

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

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 Vielfältigkeit (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 der 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 Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Diese werden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

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 Analysemethode präsentiert. Für Sensitivitätsanalysen wie Variation in der Ersetzung fehlender Werte werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Liefert der Interaktionstest einen p-Wert ≥0,2, so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. Ein p-Wert <0,2 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. 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 die Studie D1680C00003 werden für folgende Subgruppen die Ergebnisse für die Subgruppenkategorien separat dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Länder bzw. Regionen
- HbA1c-Ausgangswert
- präspezifizierte Subgruppen je Studie

Für die Studie CV181040 werden für folgende Subgruppen die Ergebnisse für die Subgruppenkategorien separat dargestellt:

- Alter
- Geschlecht

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 bzw. 4.3.2.1.3.2.

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 Mittelwerte mit Standardfehler bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen 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 möglich[11]. 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“[12], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[13] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[14], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[15].

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 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 untersuchen[16].

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.*

---

[11] *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.*
[12] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[13] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[14] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[15] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[16] *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.*

- *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:

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

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

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

$\ln \theta_{BC} \pm 1{,}96 * \sqrt{\mathrm{Var}(\ln \theta_{BC})}$ (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 und für die Berechnung des indirekten Vergleiches herangezogen. Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung.

Bezüglich der Angaben zum Programmcode und des verwendeten Computerprogramms sei auf Modul 5 verwiesen.

Um einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie herstellen zu können, ist ein gemeinsamer Komparator, notwendig. Für die Wahl eines geeigneten Brückenkomparators wird eine bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche nach RCT durchgeführt, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die explizite Benennung des Brückenkomparators ist Abschnitt 4.3.2.1 zu entnehmen.

Um eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen durchführen zu können, müssen sowohl direkte als auch indirekte Vergleiche zwischen dem

zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Ist dies nicht der Fall, so wird keine Konsistenzprüfung durchgeführt.

Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist das Vorliegen einer hinreichenden Homogenität beziehungsweise 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). Zur Beurteilung der Homogenität werden des Weiteren die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substanzieller klinischer Heterogenität, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches führen kann, können bei einer Meta-Analyse im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse entsprechende Studien aus dem indirekten Vergleich begründet ausgeschlossen werden. Weitere Sensitivitäsanalysen werden nicht durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CV181040	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungs-phase: 24 Wochen Verlängerungs-phase: 52 Wochen	Glibenclamid (7,5 mg/Tag) +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Glibenclamid (hochtitriert auf 10 mg/Tag) +Placebo
D1680C00007	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungs-phase: 12 Wochen Verlängerungs-phase: 40 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	abgeschlossen	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
CV181142	nein	ja	laufend[1]	6 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo

[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**
D1680C00007	Die relevante Studiendauer beträgt nur 12 Wochen, da danach Änderung der Begleitmedikation möglich war.
CV181142	Die Studiendauer beträgt nur sechs Wochen.
CV181040	Falsche Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff, statt Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie), die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie wird jedoch für einen indirekten Vergleich mit Sulfonylharnstoff als Brückenkomparator herangezogen. Die Beschreibung der Studie und Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.

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.

Literaturrecherche für direkte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel 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 834 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren

Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 16 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Insgesamt wurden 3 Publikationen begründet ausgeschlossen (Abbildung 1; Anhang 4-C, Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel). Es wurden 13 Publikationen für eine relevante Studie, in denen Patienten mit Saxagliptin und einem Sulfonylharnstoff behandelt wurden, identifiziert.

Es wurde die kardiovaskuläre Sicherheitsendpunktstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) identifiziert (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 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, zusätzlich konnten aber alle Patienten, die nicht ausreichend kontrolliert waren, weitere antidiabetische Therapien erhalten sowie nach Ermessen des behandelten Arztes die Background Therapie patientenindividuell angepasst werden.

In die Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, die ausschließlich mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Im Zuge der Randomisierung konnten diese Patienten als Add-on Saxagliptin erhalten. Deshalb ist die Studie teilweise dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnen.

Patienten in dieser Studie, die (1) als Vortherapie einen Sulfonylharnstoff erhielten, (2) zu Placebo randomisiert wurden und (3) bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zusätzlich Insulin erhielten oder auf eine Insulin-Monotherapie umgestellt wurden, wurden daher mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin (mit oder ohne Sulfonylharnstoff) behandelt. Somit ist ein direkter Vergleich von Sulfonylharnstoff+Saxagliptin mit Insulin±Sulfonylharnstoff mit den Daten aus der Studie D1680C00003 grundsätzlich möglich. Die Studie wurde daher in den Studienpool eingeschlossen.

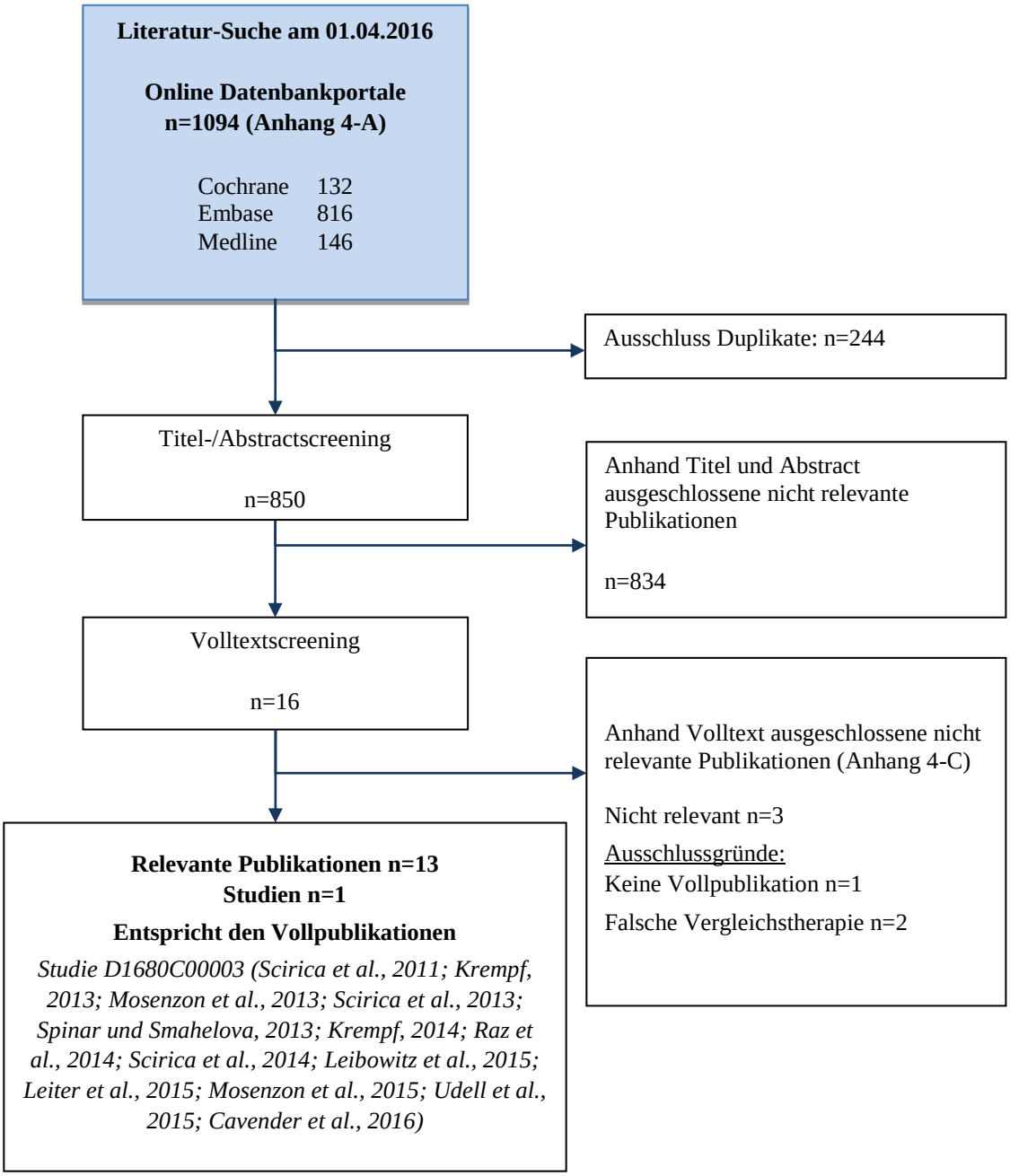


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	clinicaltrials.gov [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016b) WHO ICTRP [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) EU-CTR [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016) PharmNet.Bund [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016)	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 Zwischenzeilen-überschriften 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)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrollierte kardiovaskuläre Sicherheitsendpunktstudie						
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013)	ja clinicaltrials.gov [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016b) WHO ICTRP [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) EU-CTR [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016) PharmNet.Bund [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016)	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)

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 Durch-führung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
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 Endpunktes Zeit bis zur peripheren Revaskularisierung Gesamtmortalität **Weitere Folgekomplikationen:** Erblindung/Visusver-schlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes), Amputation, relevante Beeinflussung der Nierenfunktion Gesundheitsbezogene Lebensqualität Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse

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 Durch-führung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Änderung des HbA1c **Zusätzliche Endpunkte:** Anzahl/Dauer und Anteil von Patienten mit Hospitalisierungen; Zeit bis zum Beginn einer Insulin-Behandlung, die mindestens drei Monate dauert

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HDL: Lipoprotein hoher Dichte; LDL: Lipoprotein niederer 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 6 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>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
D1680C00003	Saxagliptin 5 mg (bzw. 2,5 mg)+SOC	Placebo+SOC	Behandlungsdauer/Studiendauer: Ereignisgesteuert: 1040 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-/Ausschluss-kriterien, Randomisation 1:1, Insulin, FPG, HbA1c-Messung, Messung weiterer Ausgangswerte Doppelblinde Behandlungsphase: Saxagliptin 5 mg (bei eGFR ≤50 mL/min: 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 randomisierten Patienten: UEs, Überleben, kardiovaskuläre Ereignisse
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; FPG: Fasting plasma glucose; SOC: Standard of care; UE: Unerwünschtes Ereignis			

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre) Mittelwert (SD)**	**Geschlecht w / m (%)**	**BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)**		**Gewicht (kg) Mittelwert (SD)**	
D1680C00003 - SP				N		N	
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)
BMI: Body Mass Index; m: männlich; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; w: weiblich							

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

Studie **Gruppe**	**N**	**HbA1c-Ausgangswert (%) Mittelwert (SD)**		**Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)**		**Anzahl der Studienabbrecher n (%)**
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)

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care, SP: Studienpopulation

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onglyza® in Add-on Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie werden Ergebnisse für die Zielpopulation (ZP zVT) des vorliegenden Anwendungsgebietes verwendet. Die Daten zu den Patientencharakteristika der zum Zweck dieser Nutzenbewertung post hoc ausgewertete Subpopulation der Studie D1680C00003 werden im Folgenden dargestellt. Eine genau Definition der post hoc ausgewerteten Subpopulation ist in der anschließenden Studienbeschreibung zu finden.

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre) Mittelwert (SD)**	**Geschlecht w/m (%)**	**BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)**		**Gewicht (kg) Mittelwert (SD)**	
D1680C00003 – ZP zVT				N		N	
SU+Saxagliptin+SOC	396	67,5 (8,63)	39,6 / 60,4	395	29,6 (5,29)	395	81,3 (16,95)
Placebo+Insulin±SU+SOC	9	66,3 (9,47)	44,4 / 55,6	9	34,0 (6,32)	9	92,4 (17,11)

BMI: Body Mass Index; m: männlich; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoffe; w: weiblich; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung

Studie **Gruppe**	**N**	**HbA1c-Ausgangswert (%) Mittelwert (SD)**		**Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)**		**Anzahl der Studienabbrecher n (%)**
D1680C00003 – ZP zVT		N		N		
SU+Saxagliptin+SOC	396	391	7,7 (1,38)	395	9,1 (7,64)	9 (2,3)
Placebo+Insulin±SU+SOC	9	9	8,3 (1,58)	9	7,8 (4,05)	1 (11,1)

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

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.

Studienbeschreibung

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Studienpopulation 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 >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.

Das Design der Studie D1680C00003 entspricht 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 Maßnahmen, die bereits in den Zulassungsstudien die Erfassung eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos ermöglicht. Dazu sollte 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). Um die kardiovaskuläre Sicherheit adäquat beurteilen zu können, ist in der Regel eine Studiendauer von mindestens zwei Jahren notwendig.

Die FDA Guidance sieht nicht explizit einen Vergleich gegen Placebo oder einen aktiven Komparator vor, es besteht jedoch 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 Therapien zu zeigen. Das Design der Studie D1680C00003 entspricht damit auch in diesem Punkt den Auflagen der FDA.

In ihrer Richtlinie zur Durchführung von Studien im Bereich Diabetes mellitus (EMA, 2012) weist die EMA darauf hin, dass neue Antidiabetika vorzugsweise einen positiven Effekt oder neutralen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Gewicht, Blutdruck und Lipidwerte haben sollten. Um den Einfluss der Behandlung auf das kardiovaskuläre Risiko aus den klinischen Studien beurteilen zu können, sollten auch Patienten mit besonderem 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.

Die Ergebnisse der Studienpopulation der Studie D1680C00003 werden im Folgenden zusätzlich zur Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet präsentiert. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onglyza® in Add-on Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie

werden Ergebnisse für die Zielpopulation ZP zVT des vorliegenden Anwendungsgebietes verwendet.

Definition der Zielpopulation (ZP zVT) für Onglyza® in der Studie D1680C00003

Um die Zielpopulation für Onglyza® im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden zu können, wurden post hoc in beiden Armen der Studie D1680C00003 die Patienten selektiert, die ausschließlich mit Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die eine Kreatinin-Clearance ≥50 mL/min und <60 mL/min aufwiesen, da diese Patienten in der Studie mit einer für Patienten mit diesem Grad der Niereninsuffizienz nicht empfohlenen Saxagliptin-Dosierung von 5 mg behandelt wurden (AstraZeneca, 2015). Patienten, die Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoff aufwiesen, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen.

In dieser ausschließlich mit Sulfonylharnstoff vorbehandelten Population ist jedoch aufgrund des vorliegenden Studiendesigns kein direkter Vergleich von Sulfonylharnstoff+Saxagliptin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Insulin, 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 Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert das Szenario der direkten Randomisierung zu Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Onglyza® ein Vergleich zwischen Sulfonylharnstoff+Saxagliptin+SOC (als Teil einer SOC-Behandlung, die kein Insulin beinhaltete) und Placebo+Insulin±SU+SOC (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen DPP-4-Inhibitor beinhaltete). Dieser Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Darstellung der Ergebnisse als „D1680C00003 – Zielpopulation (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 Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie 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 Patienten der Studie D1680C00003

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

In der ZP zVT entsprachen das mittlere Alter mit 67,5 bzw. 66,3 Jahren und der Anteil der Frauen mit 39,6% bzw. 44,4% in etwa den Werten der Studienpopulation. Das Gewicht lag bei 81,3 kg bzw. 92,4 kg und der BMI lag bei 29,6 kg/m^2 bzw. 34,0 kg/m^2. Auch der HbA1c-Wert war mit 7,7% bzw. 8,3% vergleichbar zu den Werten der Studienpopulation. Die mittlere Dauer der Diabeteserkrankung betrug 9,1 bzw. 7,8 Jahre und war damit geringer als in der Studienpopulation. Die Anteile der Studienabbrecher in der ZP zVT betrugen 2,3% in der mit SU+Saxagliptin+SOC behandelten Gruppe und 11,1% in der mit Placebo+Insulin±SU+SOC 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 Sulfonylharnstoff und entweder einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitoren, Sodium Glucose Co-Transporter (SGLT-2)-Inhibitoren, Glinide, Glitazone) oder Sulfonylharnstoff und Insulin[17] (Vergleichsarm (IMS-Daten), n=2618) bzw. mit Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (Behandlungsarm (IMS-Daten), n=136) behandelt wurden (IMS Health, 2016).

Im Vergleichsarm (IMS-Daten) (Sulfonylharnstoff+ein weiteres OAD oder Insulin+Sulfonylharnstoff) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 76,0 Jahre (SD: 10,9) alt, wogen durchschnittlich 84,6 kg (SD: 16,9; n=611) und hatten einen mittleren BMI von 30,1 kg/m^2 (SD: 5,4; n=554). Der Anteil der Frauen lag bei 49%. Insgesamt wurden 20,4% (n=535) der 2618 mit Sulfonylharnstoff+OAD oder Sulfonylharnstoff+Insulin behandelten Patienten im beobachteten Zeitraum (1. Halbjahr 2014 vs. 2. Halbjahr 2014) auf diese Therapie umgestellt. Für 62,4% dieser Patienten (n=334) war der HbA1c-Wert dokumentiert. Vor der Umstellung wiesen die Patienten einen mittleren HbA1c von 62,6 mmol/mol (entspricht einem HbA1c von 7,9%; SD: 15,9 mmol/mol).

Im Behandlungsarm (IMS-Daten) (Sulfonylharnstoff+Saxagliptin) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 73,4 Jahre (SD: 10,0) alt, wogen durchschnittlich 86,4 kg (SD: 18,4; n=27) und hatten einen mittleren BMI von 30,5 kg/m^2 (SD: 5,5; n=26). Der Anteil der Frauen lag bei 46%. Insgesamt 30,9% (n=42) der 136 mit Sulfonylharnstoff+Saxagliptin behandelten Patienten wurden innerhalb des betrachteten Zeitraums auf diese Therapie umgestellt. Für 59,5% dieser Patienten (n=25) war der HbA1c-Wert dokumentiert. Vor der Umstellung hatten diese Patienten einen mittleren HbA1c von 51,8 mmol/mol (entspricht einem HbA1c von 6,9%; SD: 6,7 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.

[17] Diese Population entspricht im größtmöglichen Umfang allen Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff alleine nicht ausreichend behandelt sind und daher Sulfonylharnstoff in Kombination mit einem weiteren OAD (außer Metformin) oder in Kombination mit Insulin erhalten. Diese ausgewählten Patienten entsprechen damit dem deutschen Versorgungskontext der Patienten, die potenziell für eine Therapie mit Saxagliptin in Frage kommen (siehe auch Modul 3B, Abschnitt 3.2.4).

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 zerebrovaskuläre 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 der Studie 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 als Kriterium zur Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl, so dass der in Studie D1680C00003 untersuchte Anteil der Patienten, die unter der zu bewertenden Therapie gegenüber der Vergleichstherapie mindestens 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 eine hohe Messsicherheit. Dies entspricht der in den aktuellen Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (G-BA, 2013a) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013e) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämien, 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.

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 Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie 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 der 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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003

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 interactive web response system (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 in der Studienpopulation.

Um die Zielpopulation für Onglyza® im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden zu können, wurden post hoc in beiden Armen der Studie D1680C00003 entsprechende Patienten ausgewählt. Dadurch war für die Zielpopulation der Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur mit dem Bruch der Randomisierung möglich, und das Verzerrungspotenzial wird für diesen Vergleich 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 4-17: 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
D1680C00003 – SP	ja	ja	ja	ja	ja	ja
D1680C00003 – ZP zVT	ja	ja	ja	ja	ja	ja
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Tabelle 4-18: 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
D1680C00003 - SP	nein	ja	ja	ja	ja
D1680C00003 – ZP zVT	nein	ja	ja	ja	ja
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu hyperosmolaren Komata liegen keine relevanten Studiendaten vor.

Verwendete Daten

Für die Studie D1680C00003 werden im Folgenden zum einen die Ergebnisse für die gesamte ITT-Studienpopulation dargestellt.

Zum anderen werden die Ergebnisse jeweils für diejenige Subpopulation der Patienten dargestellt, die mit Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Patienten, die Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoffe aufwiesen, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die eine Kreatinin-Clearance ≥50 mL/min und <60 mL/min aufwiesen, da diese Patienten in der Studie D1680C00003 mit einer bei diesem Grad der Niereninsuffizienz nicht empfohlenen Saxagliptin-Dosierung von 5 mg behandelt wurden (AstraZeneca, 2015). Um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten, wurden im Interventionsarm die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu

Saxagliptin mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC), mit Ausnahme von Insulin innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung, behandelt wurden. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Die Daten für die Zielpopulation (ZP 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 4-19: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
D1680C00003 – SP und ZP zVT	Anhand der Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache.
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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 4-20: 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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 4-21: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungs-effekt[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**		
Gesamtmortalität	420 (5,10)	2,50	378 (4,60)	2,26	1,11 [0,96;1,27]
D1680C00003 – ZP zVT	**SU+Saxagliptin+SOC**		**Placebo+Insulin±SU+SOC**		
	N=396		**N=9**		
Gesamtmortalität	27 (6,8)	3,41	2 (22,2)	11,92	0,36 [0,11;2,28]

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

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

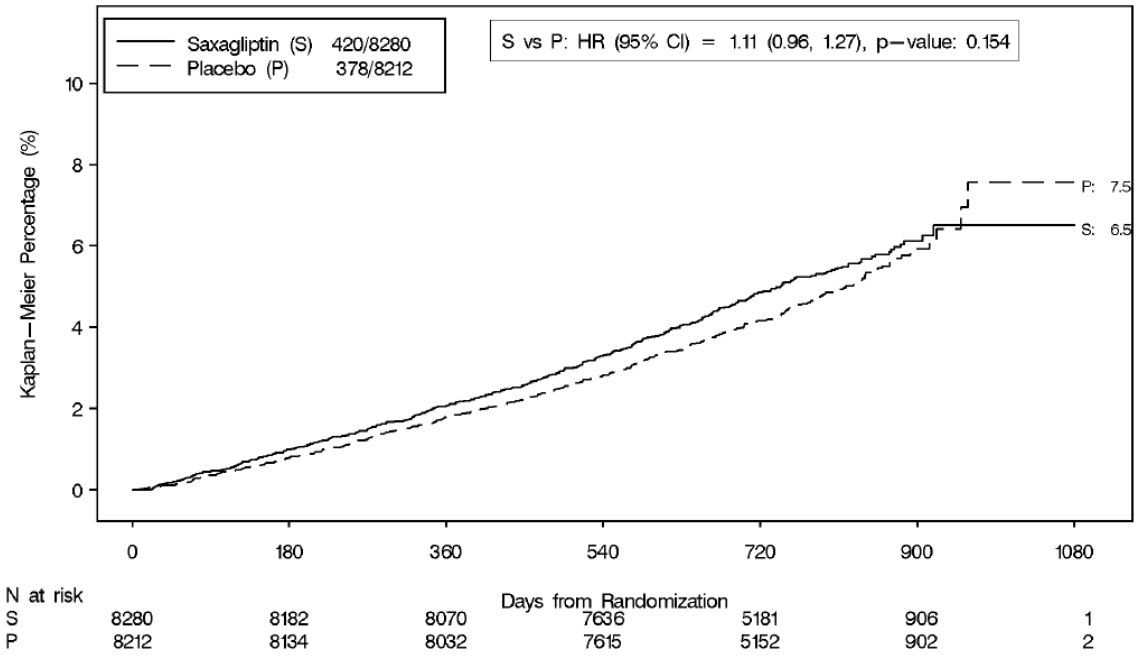


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

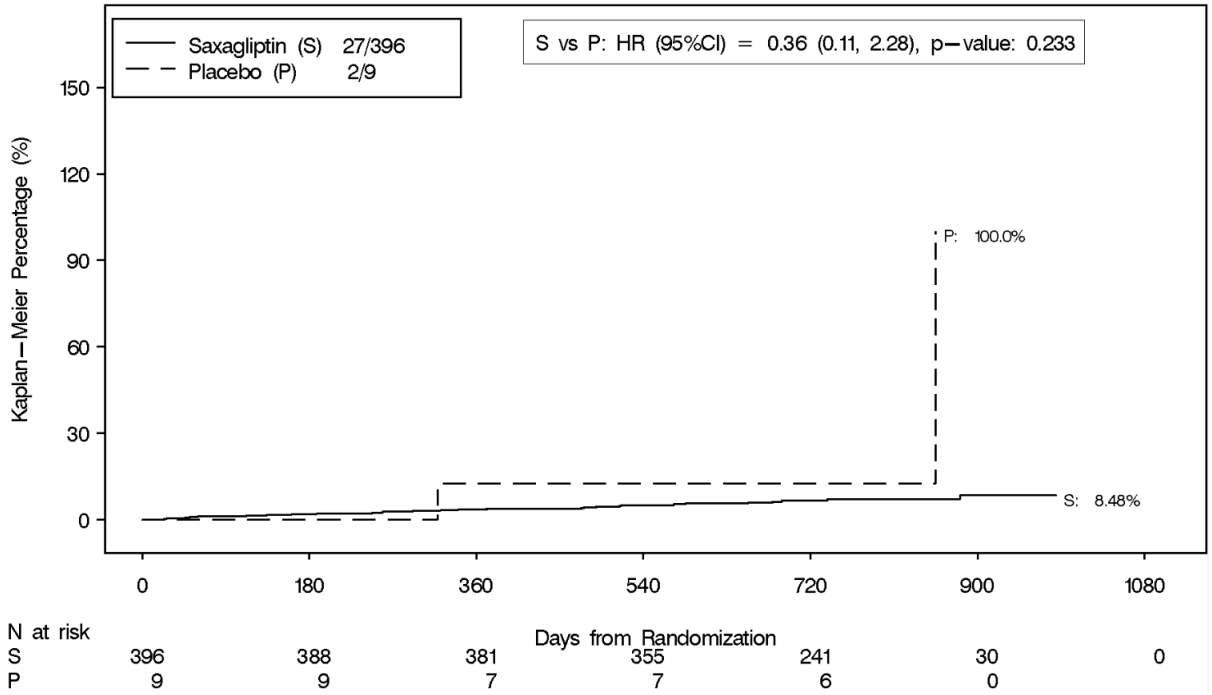


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

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 4-22: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

Studie	Operationalisierung
D1680C00003 – SP und ZP zVT	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.
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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**
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der kombinierte 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 allen randomisierten Patienten erhoben (ITT). Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten 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 4-24: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungs-effekt[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	**SU+Saxagliptin+SOC**		**Placebo+Insulin±SU+SOC**		
	N=396		**N=9**		
Kombinierter Endpunkt[d]	28 (7,1)	3,60	3 (33,3)	18,14	0,26 [0,09;1,09]
Einzelkomponenten					
CV Tod	19 (4,8)	2,40	2 (22,2)	11,92	0,26 [0,07;1,67]
nicht tödlicher Myokardinfarkt	7 (1,8)	0,90	1 (11,1)	6,05	0,22 [0,04;4,11]
nicht tödlicher Schlaganfall	5 (1,3)	0,64	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
alle Myokardinfarkte	7 (1,8)	0,90	1 (11,1)	6,05	0,22 [0,04;4,11]
alle Schlaganfälle	6 (1,5)	0,77	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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungs-effekt[c]
	n[a] (%)	Eventrate[b]/ 100 PJ	n[a] (%)	Eventrate[b]/ 100 PJ	HR [95%–KI]
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					
ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bezüglich des kombinierten Endpunkts. Für die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch bezüglich aller Myokardinfarkte und aller Schlaganfälle ergeben sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

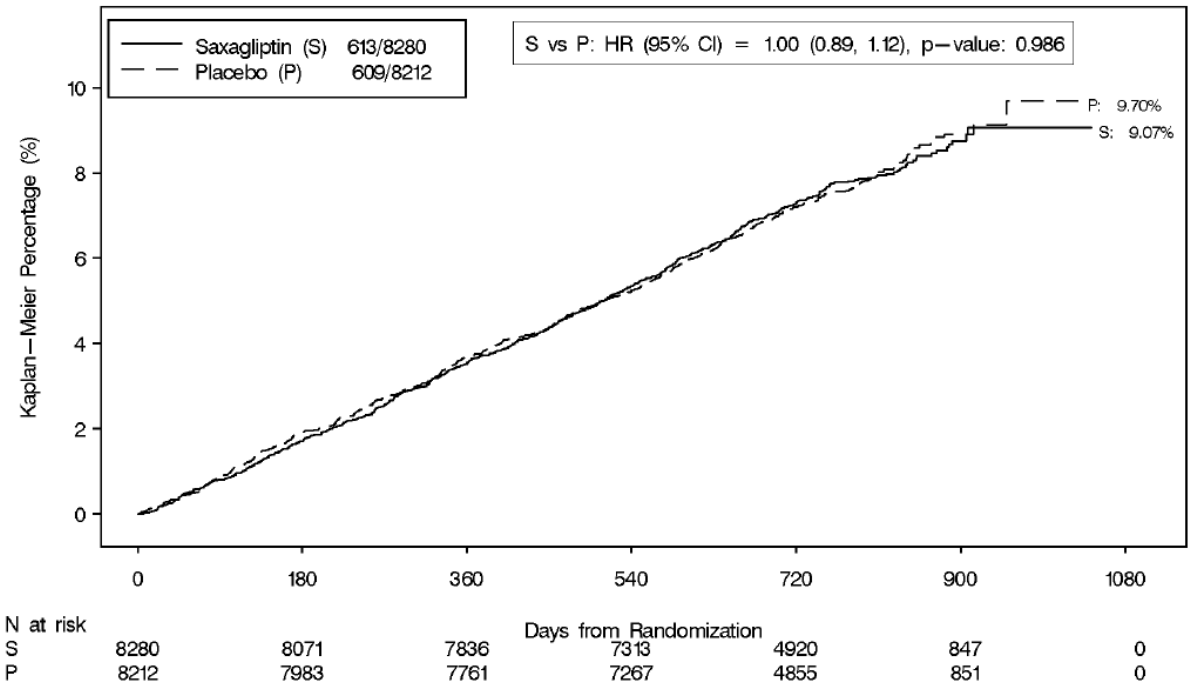


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

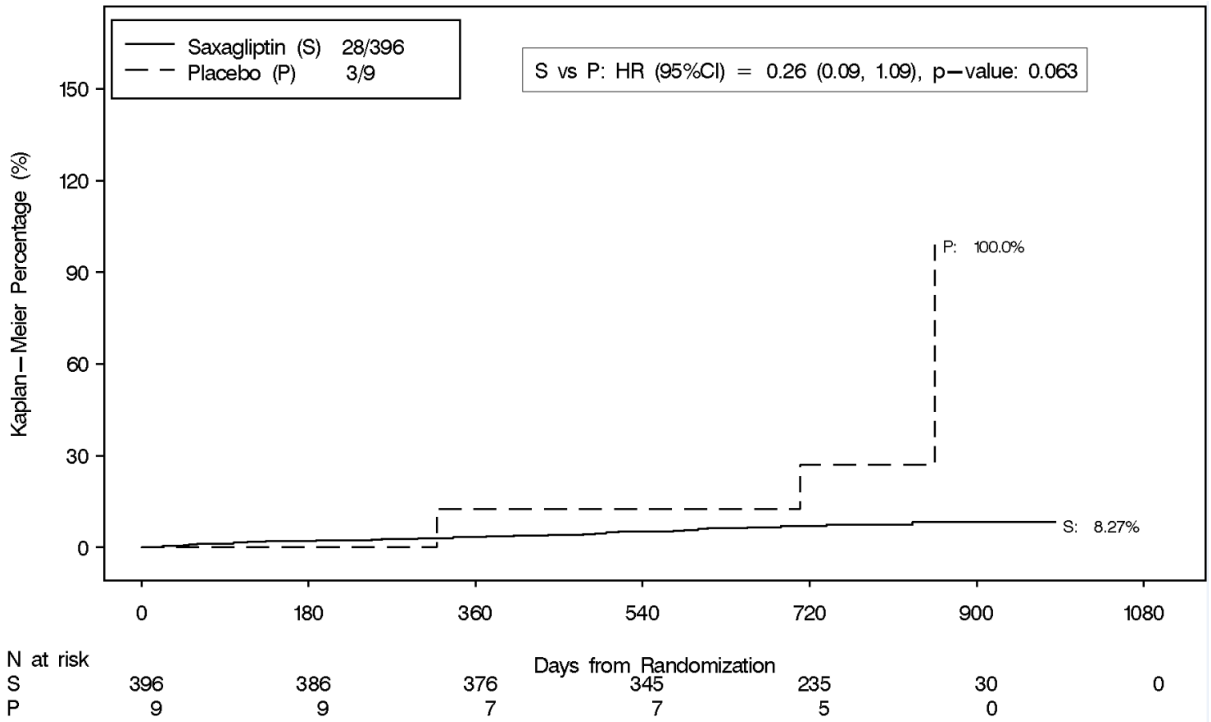


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

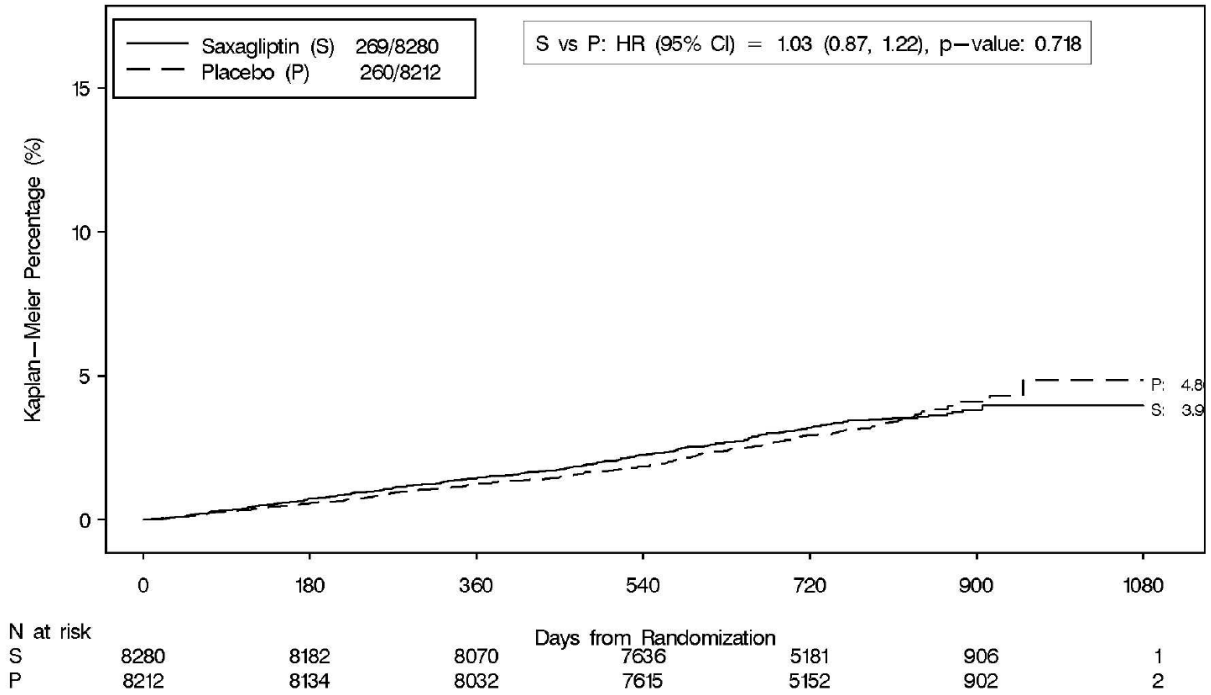


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

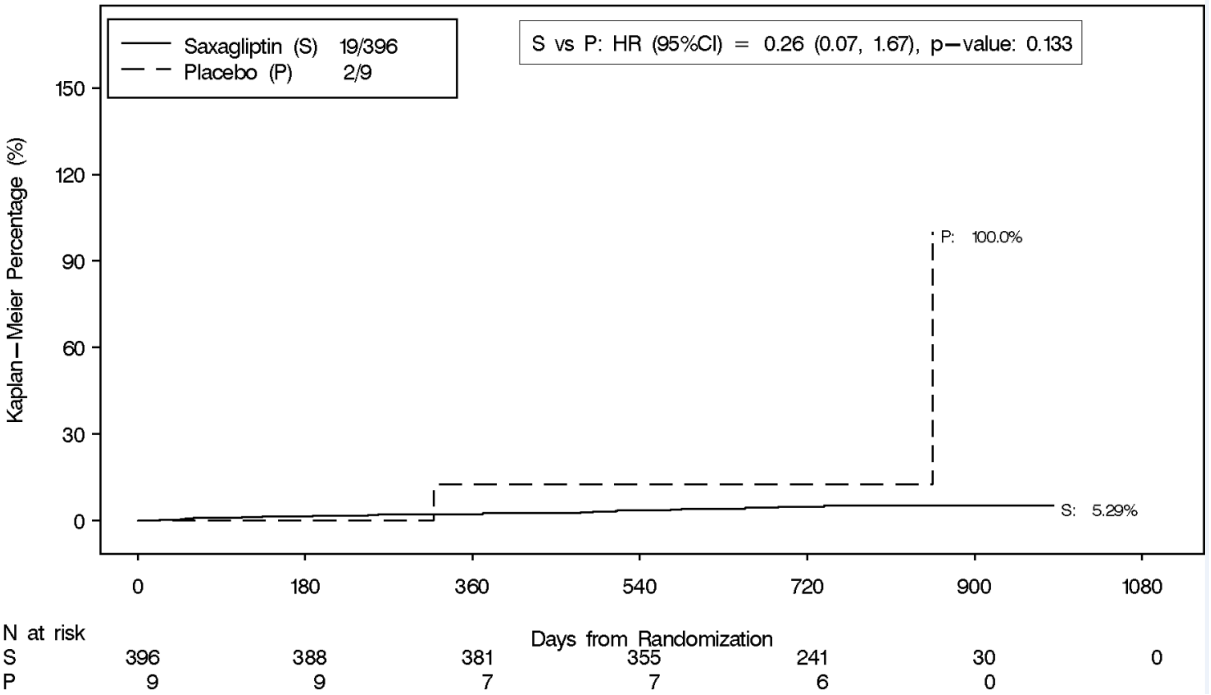


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

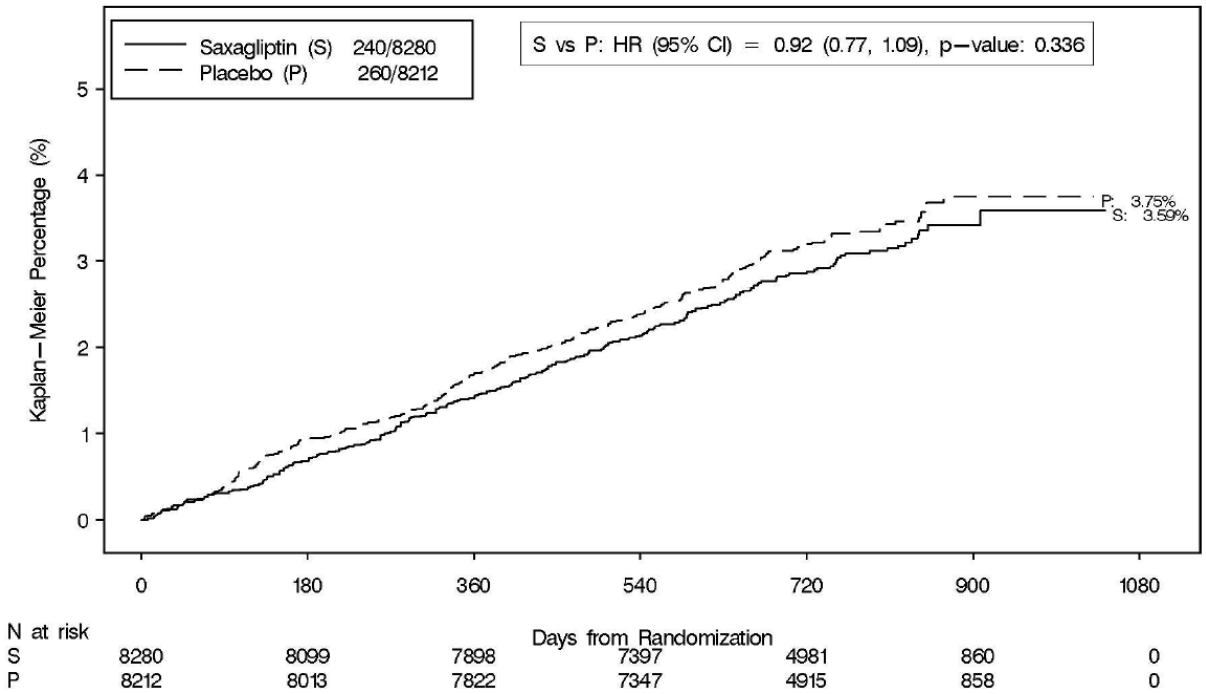


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

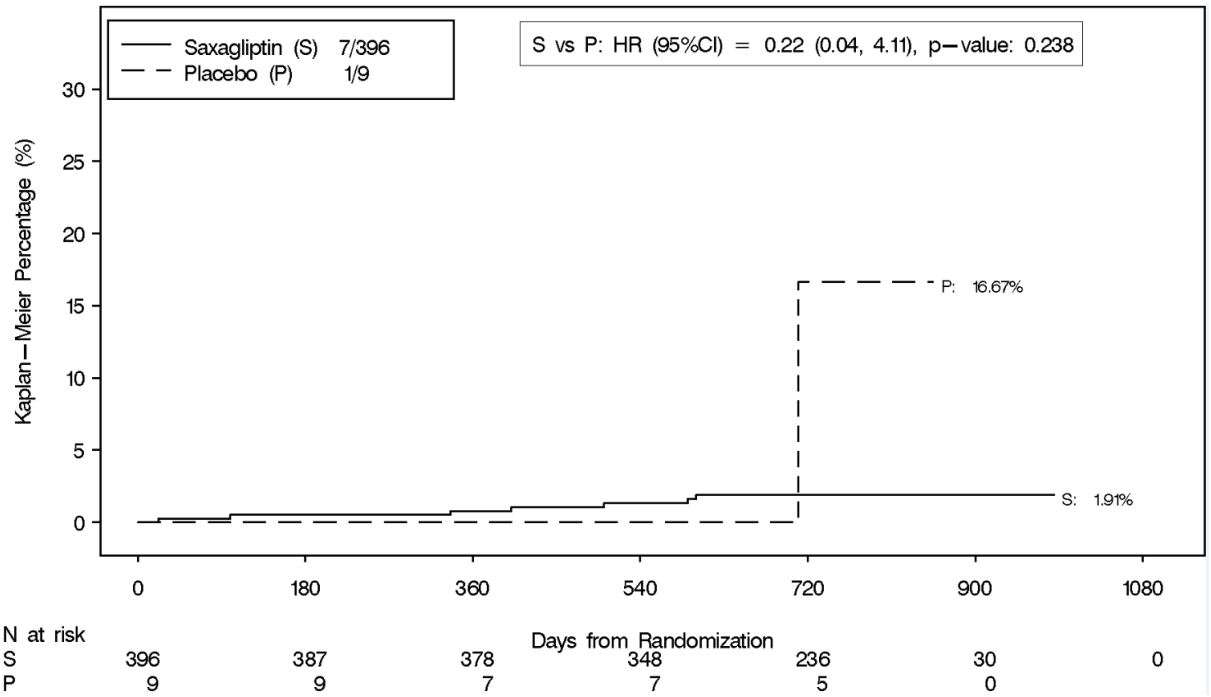


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

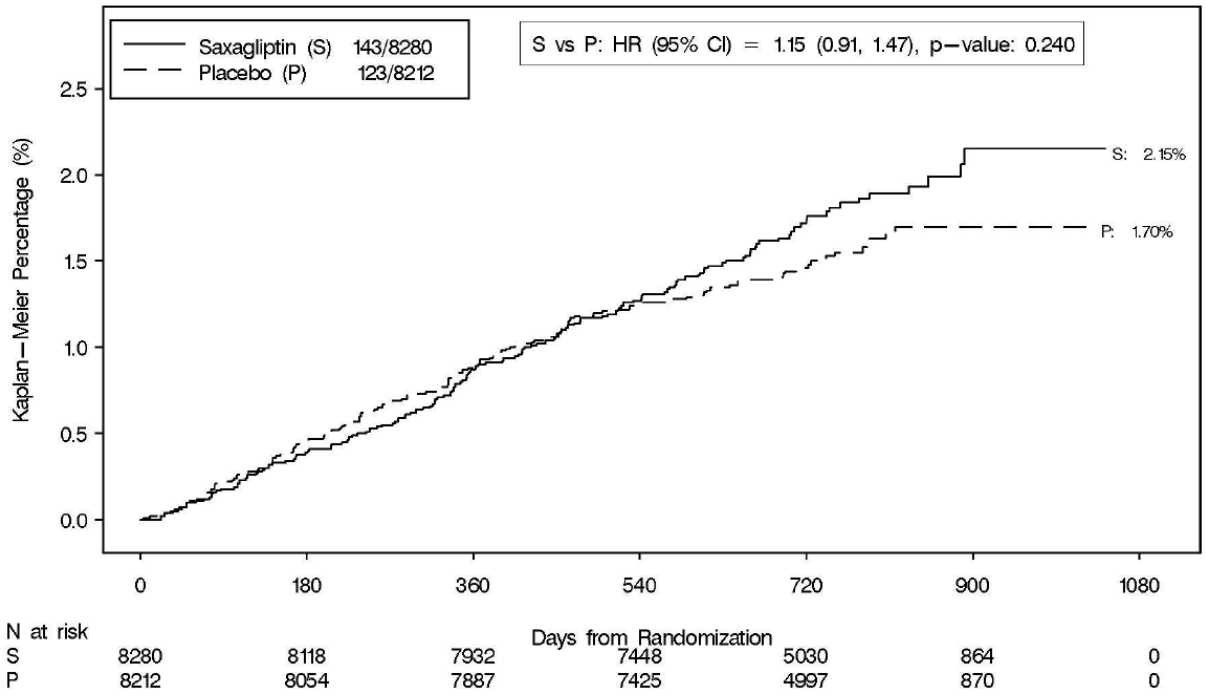


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

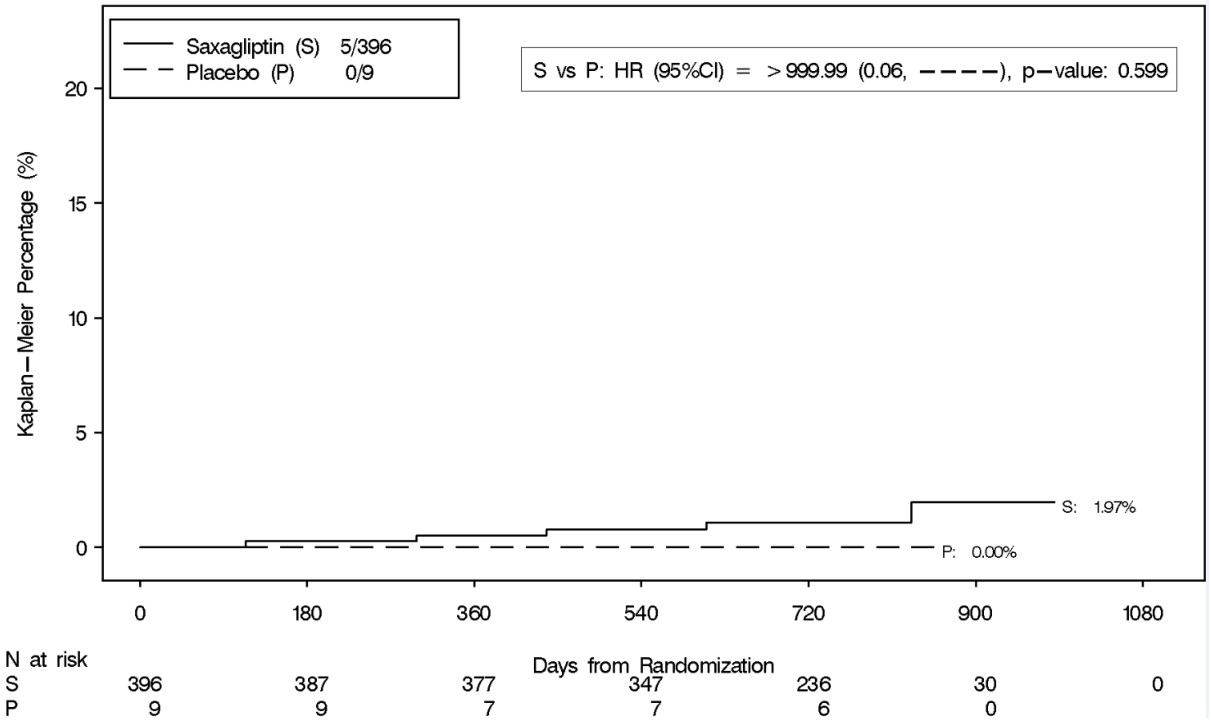


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

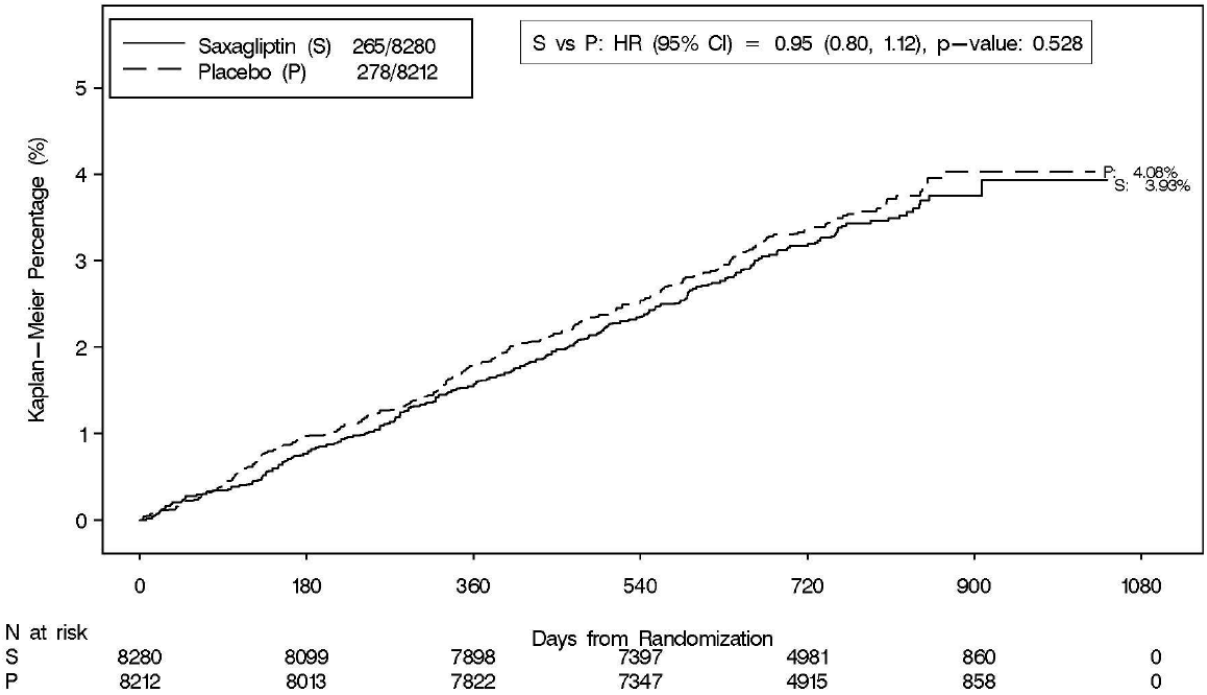


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

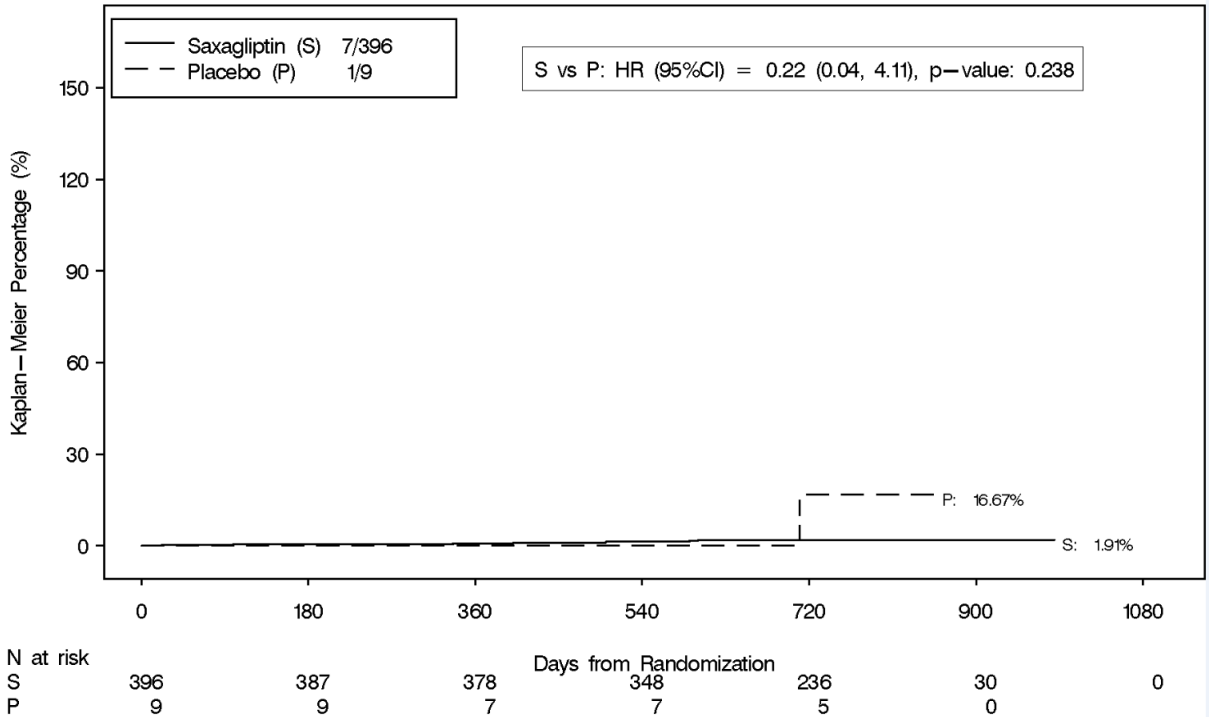


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

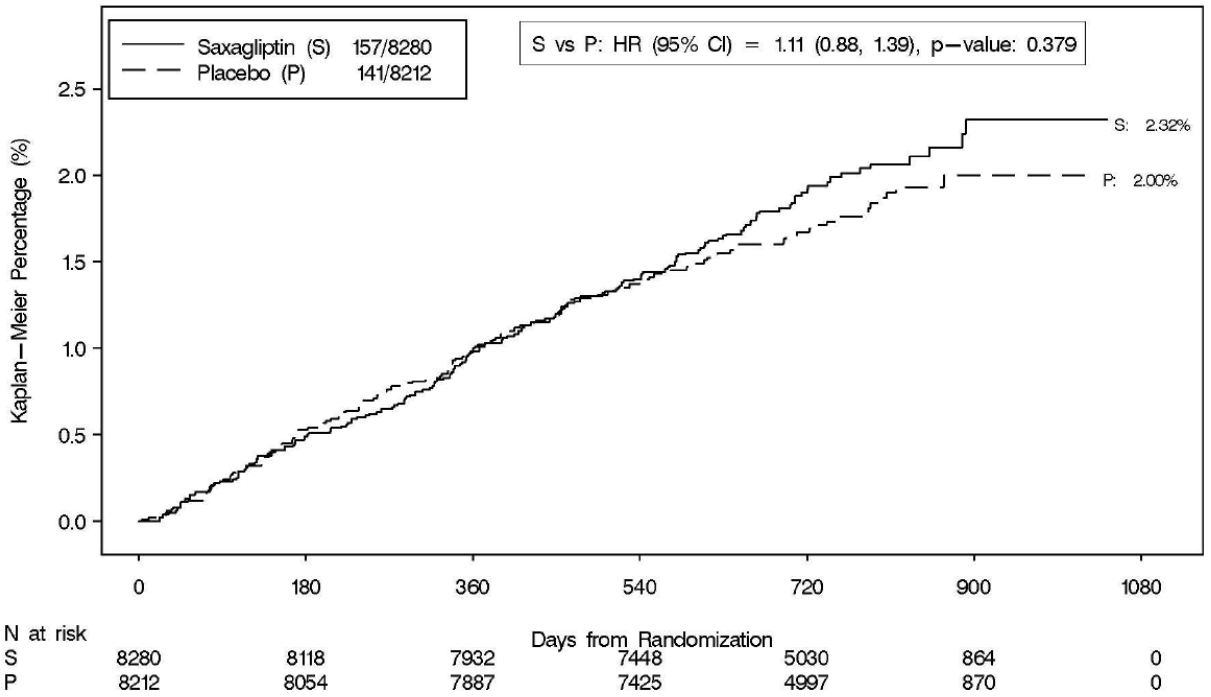


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

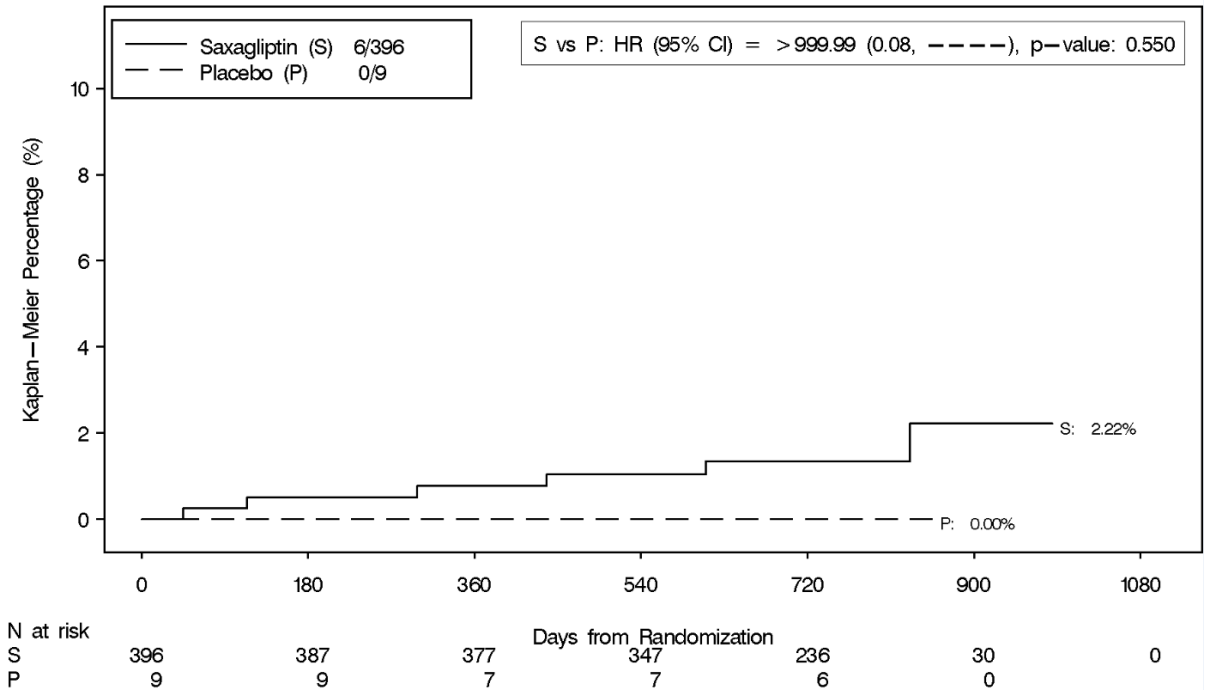


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

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.

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

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 mellitus 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 dieser Studie 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 4-25: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
D1680C00003 – SP und ZP zVT	Anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52/ 104 / Behandlungsende mittels Repeated-Measurements-Analyse
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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 4-26: 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
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) war ein weiterer Endpunkt der Studie D1680C00003 und wurde 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-Measurements-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 4-27: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measurements) (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungs-unterschied (in %) MWD (SE) [95%-KI]**
	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)**	
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]**
D1680C00003 – ZP zVT	**SU+Saxagliptin+SOC**				**Placebo+Insulin±SU+SOC**				
		N=391				**N=9**			
52 Wochen	324	7,75 (1,385)	7,55 (1,506)	-0,20 (0,087)	6	8,30 (1,584)	8,55 (2,710)	0,37 (0,492)	-0,57 (0,495) [-1,54;0,40]
104 Wochen	285	7,75 (1,385)	7,43 (1,368)	-0,29 (0,089)	5	8,30 (1,584)	8,44 (1,780)	0,13 (0,521)	-0,42 (0,523) [-1,45;0,61]
Behandlungs-ende	295	7,75 (1,385)	7,54 (1,469)	-0,20 (0,089)	4	8,30 (1,584)	9,10 (2,090)	0,63 (0,555)	-0,83 (0,558) [-1,92;0,27]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungs-unterschied (in %) MWD (SE) [95%-KI]**
	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)**	

a: adjustierter Mittelwert

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

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-Measurements-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.

Die ZP zVT zeigt nach 52 Wochen (SU+Saxagliptin+SOC: -0,20%, Placebo+Insulin±SU+SOC: 0,37%), nach 104 Wochen (SU+Saxagliptin+SOC: -0,29%, Placebo+Insulin±SU+SOC: 0,13%) und zu Behandlungsende (SU+Saxagliptin+SOC: -0,20%, Placebo+Insulin±SU+SOC: 0,63%) in der SU+Saxagliptin+SOC eine größere Reduktion des Blutzuckers als in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe. Die Ergebnisse in den Behandlungsgruppen unterscheiden sind nicht statistisch signifikant. Aufgrund des Studiendesigns der Studie D1680C00003 und der Möglichkeit der blutzuckerbedingten Therapieoptimierung hat dieser Endpunkt nur eine begrenzte Aussagekraft.

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

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 D1680C00003 konnte, falls erforderlich, eine geringere Dosis an Sulfonylharnstoff 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 Prüfarztes und entsprechend den lokalen Behandlungsempfehlungen gestattet, wobei auch eine Beendigung der bestehenden Medikation, eine Änderung der begleitenden Medikamentendosis oder eine Zugabe einer weiteren Diabetesmedikation (mit Ausnahme von DPP-4-Inhibitoren oder Glukacon-like peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten) möglich waren.

Der 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 der Studie D1680C00003 wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren HbA1c mehr als 6,5% aber maximal 12% betrug. In der Studie wurde die absolute Veränderung des HbA1c untersucht. Der in dieser Studie erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen der NVL wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Der durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Wert der Patienten der Zielpopulation im Bereich von 7,8% bis 8,3% ist vergleichbar mit dem HbA1c-Wert, der in deutschen Praxen behandelten Patienten bei Umstellung ihrer antidiabetischen Behandlung (IMS-Daten (n=334): 62,6 mmol/mol (SD: 15,9) entspricht einem HbA1c von 7,9%).

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 4-28: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680C00003 – SP und ZP zVT	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.
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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 4-29: 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
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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 symptomatische Hypoglykämie, bei der externe Hilfe vonnöten und der Blutzuckerwert <50 mg/dL war und werden berichtet als Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie. 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 das Vorliegen einer schweren Hypoglykämie angesehen. Leichte Hypoglykämien waren definiert als symptomatische Hypoglykämien, bei der keine externe Hilfe vonnöten war, oder Messung eines Blutzuckerwert von <50 mg/dL, und wurden berichtet als Anzahl Patienten mit mindestens einem entsprechenden Ereignis. 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). 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 4-30: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien 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**				
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	**SU+Saxa-gliptin+SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
Behandlungs-ende	396	38 (9,6)	9	1 (11,1)	0,85 [0,10;6,97]	0,86 [0,13;5,62]	-0,02 [-0,22;0,19]

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

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 9,6% der mit SU+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 11,1% der mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die patientenberichteten Hypoglykämien zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien 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**				
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	**SU+Saxa-gliptin+SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
52 Wochen	396	13 (3,3)	9	0 (0,0)	0,67[a,b] [0,04;12,10]	0,68[b] [0,04;10,66]	0,03 [-0,10;0,17]
104 Wochen	396	16 (4,0)	9	1 (11,1)	0,34 [0,04;2,86]	0,36 [0,05;2,45]	-0,07 [-0,28;0,14]
Behandlungs-ende	396	17 (4,3)	9	1 (11,1)	0,36 [0,04;3,03]	0,39 [0,06;2,60]	-0,07 [-0,27;0,14]

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

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.

In der Studie D1680C00003 traten nach 52 Wochen, 104 Wochen und bis zum Behandlungsende in der ZP zVT bei 3,3%, 4,0% und 4,3% der mit SU+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 0,0%, 11,1% und 11,1% der mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Es zeigt sich zu

Woche 52, zu Woche 104 und zu Behandlungsende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Hypoglykämien 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**				
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]
D1680C00003 – ZP zVT	**SU+Saxa-gliptin+SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
schwer	396	3 (0,8)	9	0 (0,0)	0,17[a,b] [0,01;3,51]	0,18[b] [0,01;3,19]	0,01 [-0,13;0,14]
leicht	396	34 (8,6)	9	1 (11,1)	0,75 [0,09;6,18]	0,77 [0,12;5,04]	-0,03 [-0,23;0,18]
andere	396	5 (1,3)	9	0 (0,0)	0,27[a,b] [0,01;5,18]	0,28[b] [0,02;4,68]	0,01 [-0,12;0,15]

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

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

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 Unterscheid 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 SU+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten bei 0,8% der Patienten schwere Hypoglykämien, bei 8,6% der Patienten leichte Hypoglykämien und bei 1,3% der Patienten andere Hypoglykämien auf. In der Behandlungsgruppe der mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten traten bei 0,0% der Patienten schwere Hypoglykämien, bei 11,1% der Patienten leichte Hypoglykämien und bei 0,0% der Patienten andere Hypoglykämien auf. Für die schweren, leichten und anderen Hypoglykämien zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

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 räumt der Vermeidung von insbesondere schweren Hypoglykämien einen hohen Stellenwert ein (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) und nennt sie explizit als Kriterium zur Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl.

In der Studie D1680C00003 wurde der Anteil der Patienten untersucht, die während der Behandlungsphase unter der zu bewertenden Therapie mit Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Insulin±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 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 Definition in der Leitlinie der ADA und 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, 2013a) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013e) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämien, auf deren Basis eine relevante

Vermeidung von Nebenwirkungen im Sinne einer Verbesserung des therapierelevanten Nutzens belegt werden konnte. Der in dieser Studie 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. 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 4-33: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680C00003 – SP und ZP zVT	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; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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**
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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die Einzel-Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien das Verzerrungspotenzial in der Studie als niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 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 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 wird zunächst 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 4-35: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Blutzucker-kontrolle	Patienten-berichtete Hypoglykämien	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	Beurteilung
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	Kein Unterschied	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 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.

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

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 zeigen sich zu keinem der betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle. Daher kann kein Vorteil abgeleitet werden. Auch hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gibt es zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Insgesamt liegt im Vergleich zur Behandlung mit Placebo+Insulin±SU+SOC für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien kein Zusatznutzen vor.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil an 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 (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**				
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	**SU+Saxa-gliptin+SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
52 Wochen	157	22 (14,0)	3	0 (0,0)	1,16[a,b] [0,06;23,27]	1,14[b] [0,08;15,66]	0,14 [-0,19;0,47]
104 Wochen	140	31 (22,1)	3	0 (0,0)	2,01[a,b] [0,10;40,03]	1,79[b] [0,13;24,33]	0,22 [-0,11;0,55]
Behandlungs-ende	144	24 (16,7)	2	0 (0,0)	1,02[a,b] [0,05;21,84]	1,01[b] [0,08;13,06]	0,17 [-0,26;0,59]
LOCF	160	26 (16,3)	3	0 (0,0)	1,38[a,b] [0,07;27,49]	1,32[b] [0,10;18,02]	0,16 [-0,17;0,49]

a: lokale Berechnung; nicht adjustiert

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; 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

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 sowohl zu allen Betrachtungszeitpunkten als auch unter Verwendung der LOCF-Methode kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien.

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 in der Studie D1680C00003 erfassten Einzel-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 4-37: Operationalisierung von stationäre Behandlungen

Studie	Operationalisierung
D1680C00003 – SP und ZP zVT	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)
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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 4-38: 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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 4-39: 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	**SU+Saxagliptin+SOC**		**Placebo+Insulin±SU+SOC**		
	N=396		**N=9**		
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung					
aufgrund von Herzinsuffizienz	13 (3,3)	1,69	1 (11,1)	5,96	0,41 [0,08;7,54]
aufgrund instabiler Angina pectoris	4 (1,0)	0,51	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
aufgrund koronarer Revaskularisation	20 (5,1)	2,61	1 (11,1)	6,05	0,48 [0,10;8,69]
aufgrund Hypoglykämie	1 (0,3)	0,13	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:

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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.

In der ZP zVT ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz und koronarer Revaskularisation. Bezüglich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris und aufgrund Hypoglykämie kann bedingt durch fehlende Ereignisse in einer der Behandlungsgruppen kein HR berechnet werden.

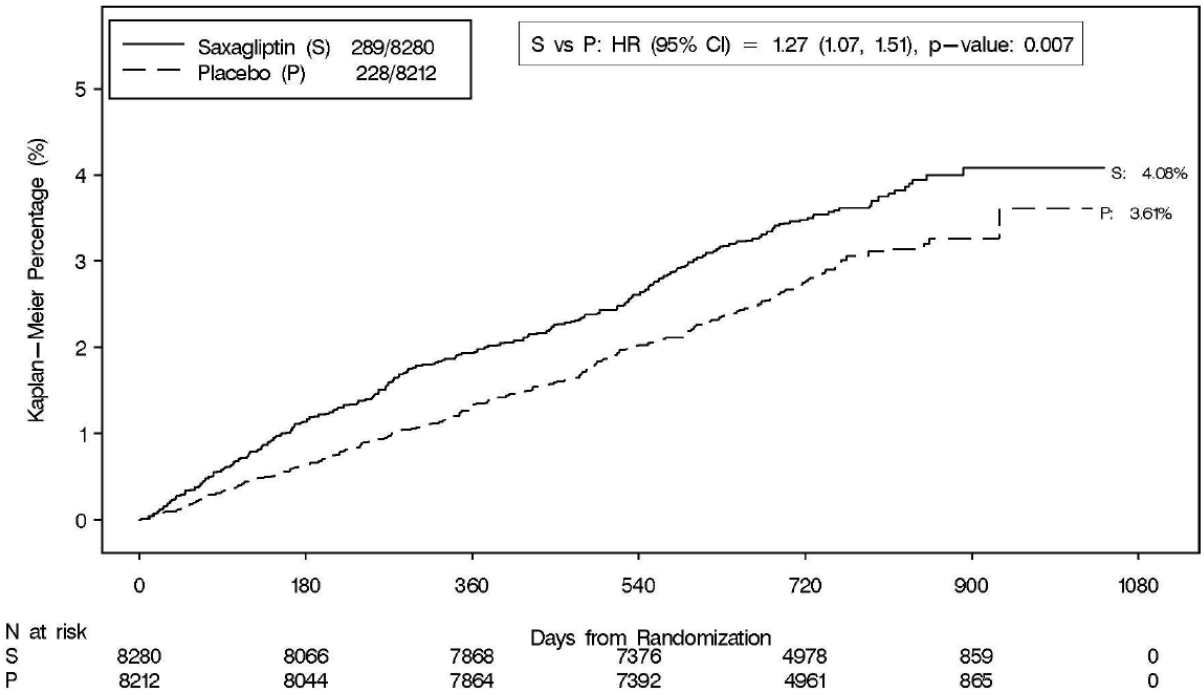


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

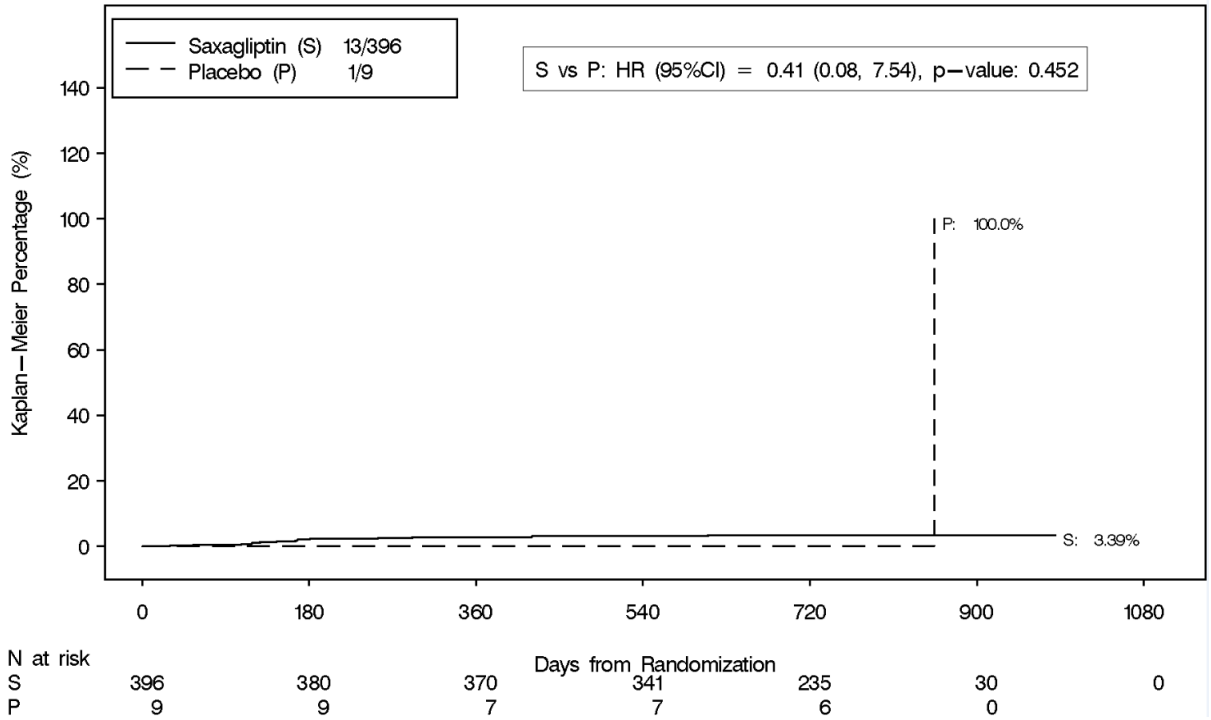


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

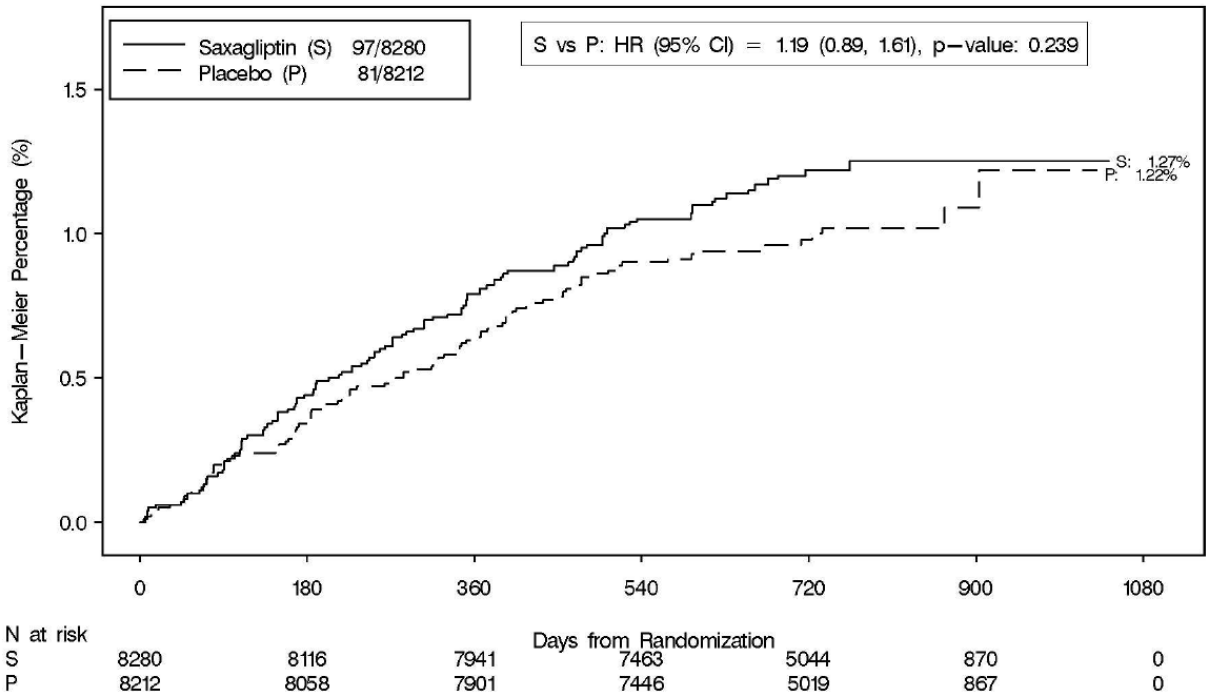


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

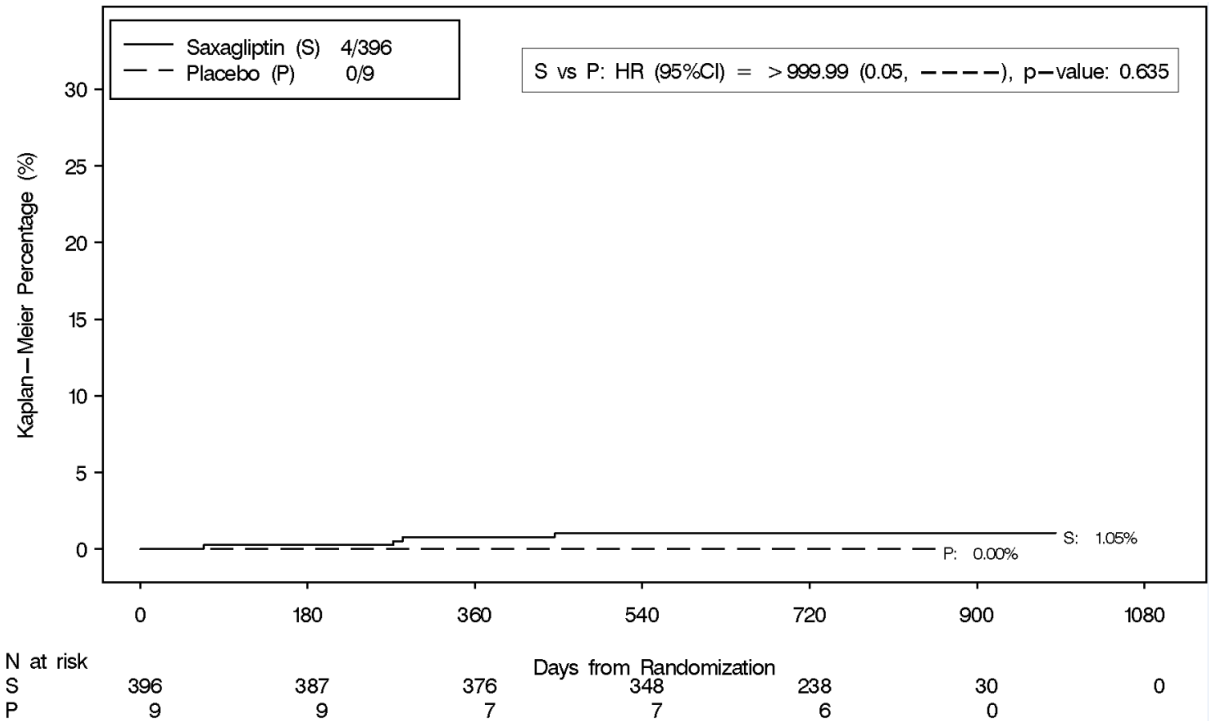


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

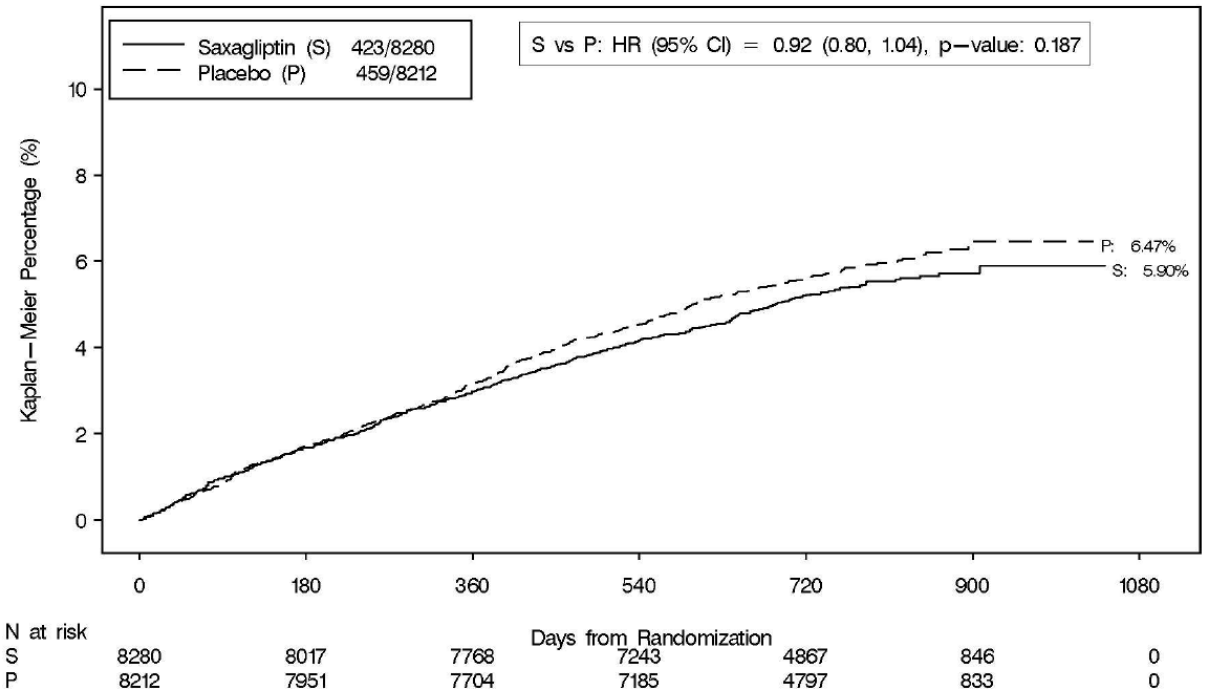


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

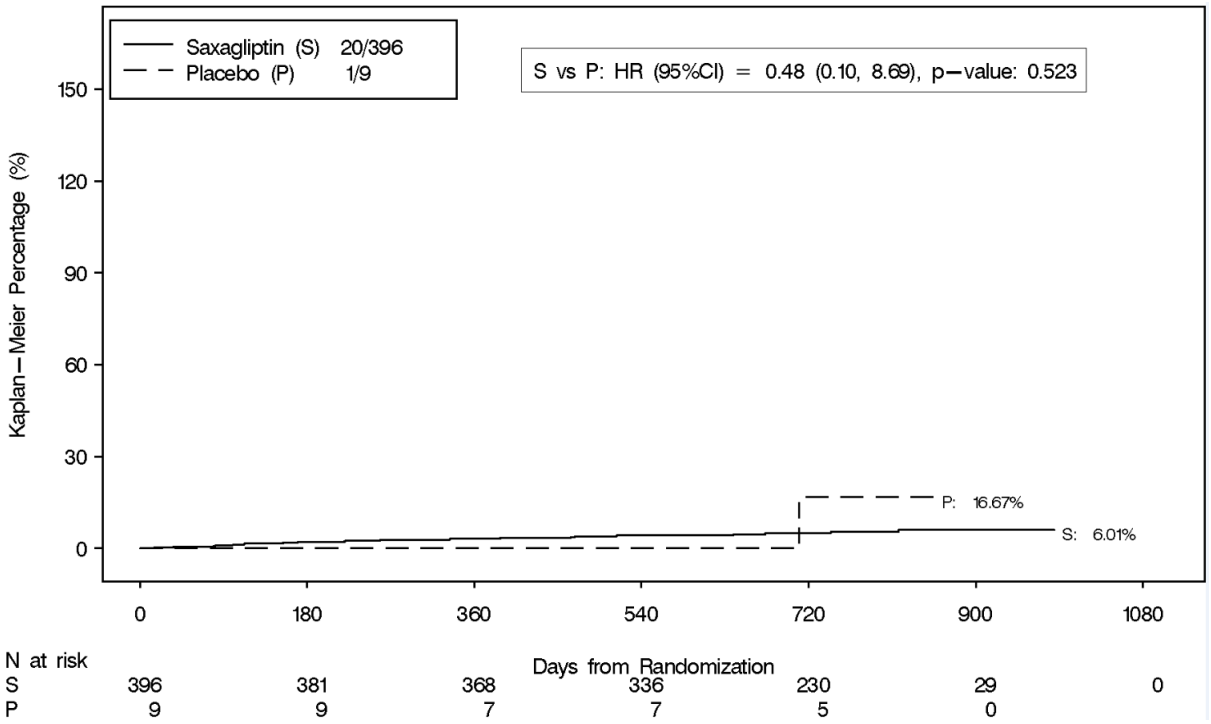


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

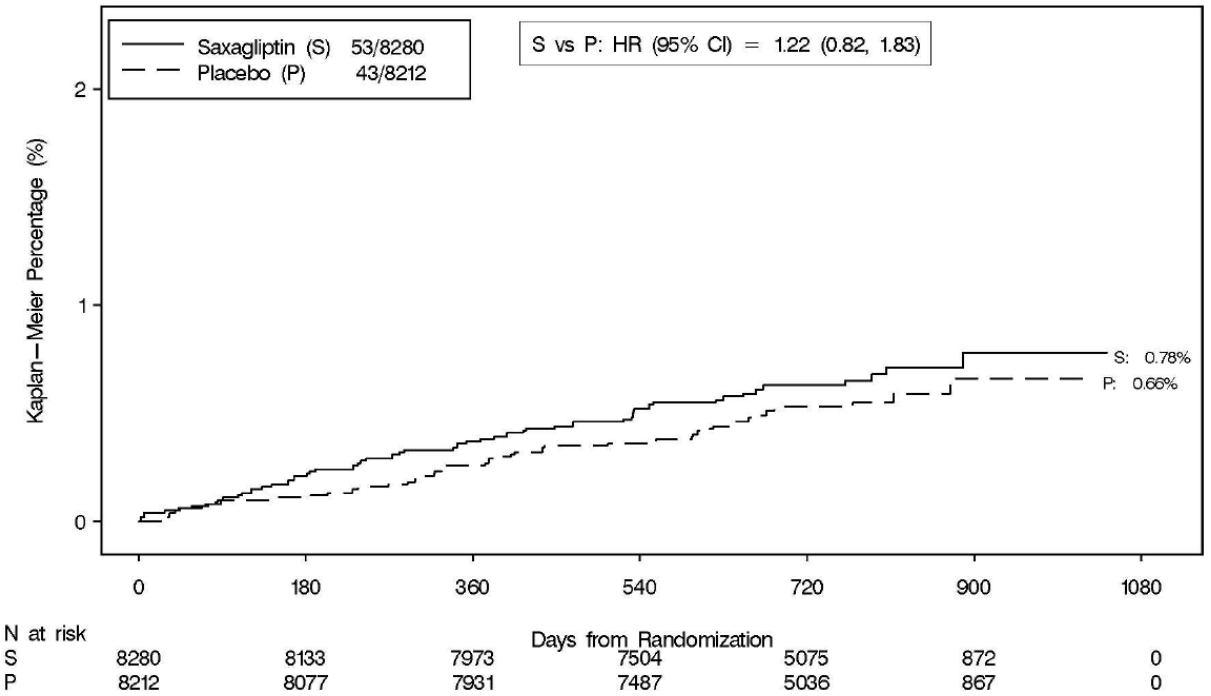


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

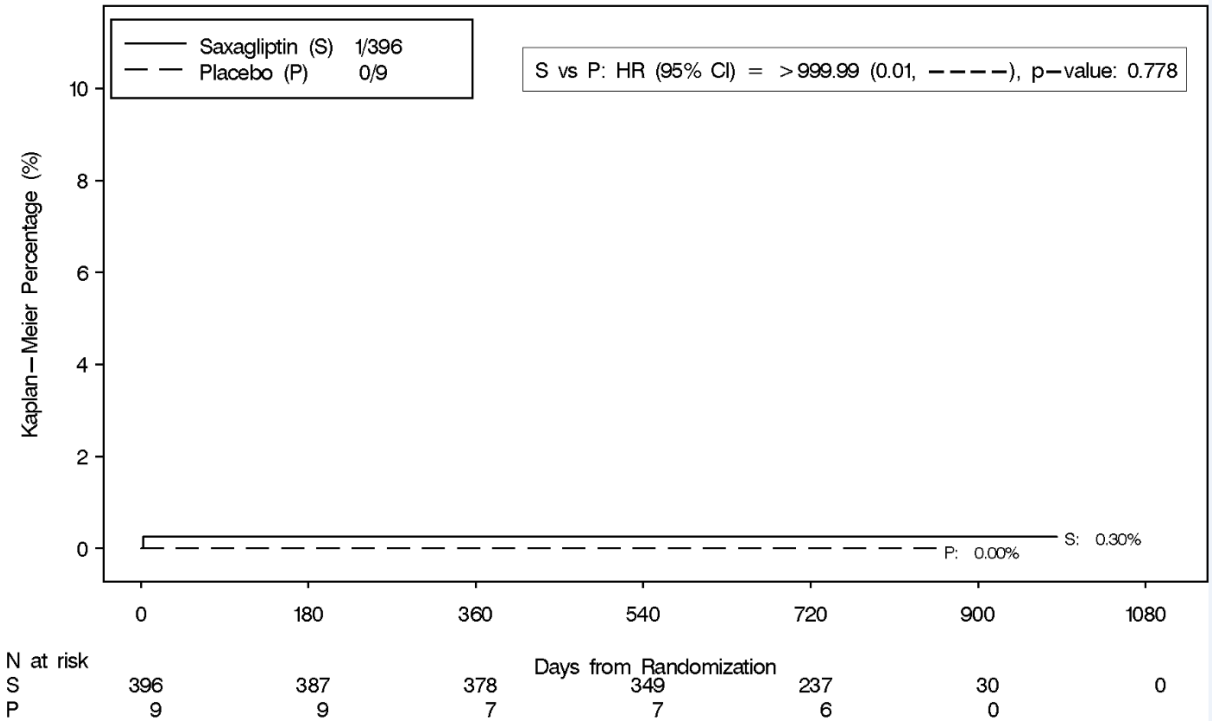


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für stationäre Aufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichs-therapie**		**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	**SU+Saxagliptin+ SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
Patienten hospitalisiert	396	117 (29,5)	9	7 (77,8)	**0,12 [0,02;0,59]**	**0,38 [0,26;0,56]**	**-0,48 [-0,76;-0,21]**

a: 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der ZP zVT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die stationäre Aufenthalte zugunsten von SU+Saxagliptin+SOC.

Tabelle 4-41: 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 Aufent-halte (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	**SU+Saxagliptin+SOC**			**Placebo+Insulin±SU+SOC**			
Patienten mit stationärem Aufenthalt[d]	117	108	14,3 (17,75)	7	7	12,7 (8,75)	1,60 (3,7222) [-5,70;8,90]
stationäre Aufent-halte (Ereignisse)[e]	211	189	8,2 (9,72)	15	10	8,9 (4,48)	-0,70 (1,5833) [-3,80;2,40]

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; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Dauer der stationären Behandlung. Die durchschnittliche Dauer aller stationären Aufenthalte für Patienten in der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe lag bei 14,3 Tagen, in der Vergleichsgruppe

der mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten im Mittel bei 12,7 Tagen. Bei Betrachtung der einzelnen Ereignisse betrug die mittlere Dauer pro stationärem Aufenthalt in der SU+Saxagliptin+SOC Gruppe 8,2 Tage, in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe 8,9 Tage.

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 4-42: Operationalisierung von weitere Folgekomplikationen

Studie	Operationalisierung
D1680C00003 – SP und ZP zVT	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 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
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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 4-43: 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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 der Entstehung oder des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie , Veränderungen des Albumin/Kreatinin-Quotienten und Änderung der Albuminurie 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 4-44: 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]
D1680C00003 – ZP zVT	**SU+Saxagliptin+SOC**		**Placebo+Insulin±SU+SOC**		
	N=396		**N=9**		
Amputation	3 (0,8)	0,38	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
peripheren Revaskularisation	2 (0,5)	0,26	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
symptomatischen renalen Ereignis	15 (3,8)	1,93	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
chronischen Dialyse und / oder Nieren-transplantation	1 (0,3)	0,13	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
Laserbehandlung der Netzhaut	1 (0,3)	0,13	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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt[c]
	n[a] (%)	Eventrate[b]/ 100 PJ	n[a] (%)	Eventrate[b]/ 100 PJ	HR [95%-KI]
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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 können für die Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation und der ersten dokumentierten Laserbehandlung der Netzhaut keine HR berechnet werden, da in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe keine Ereignisse auftraten.

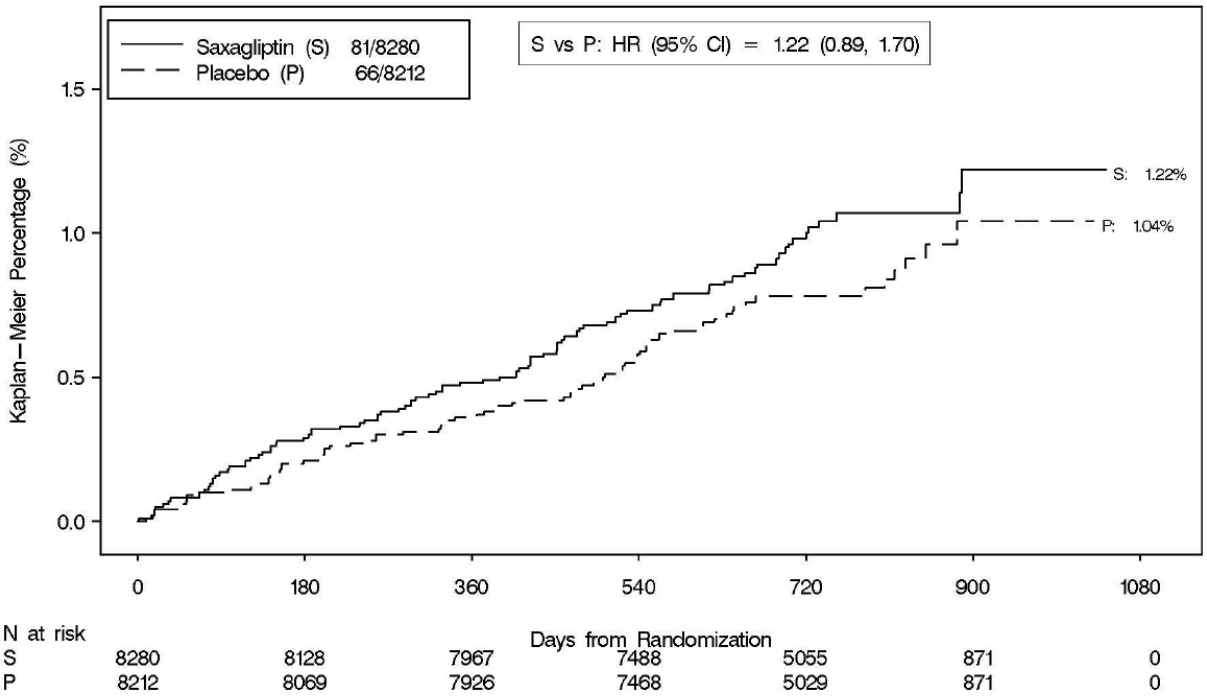


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

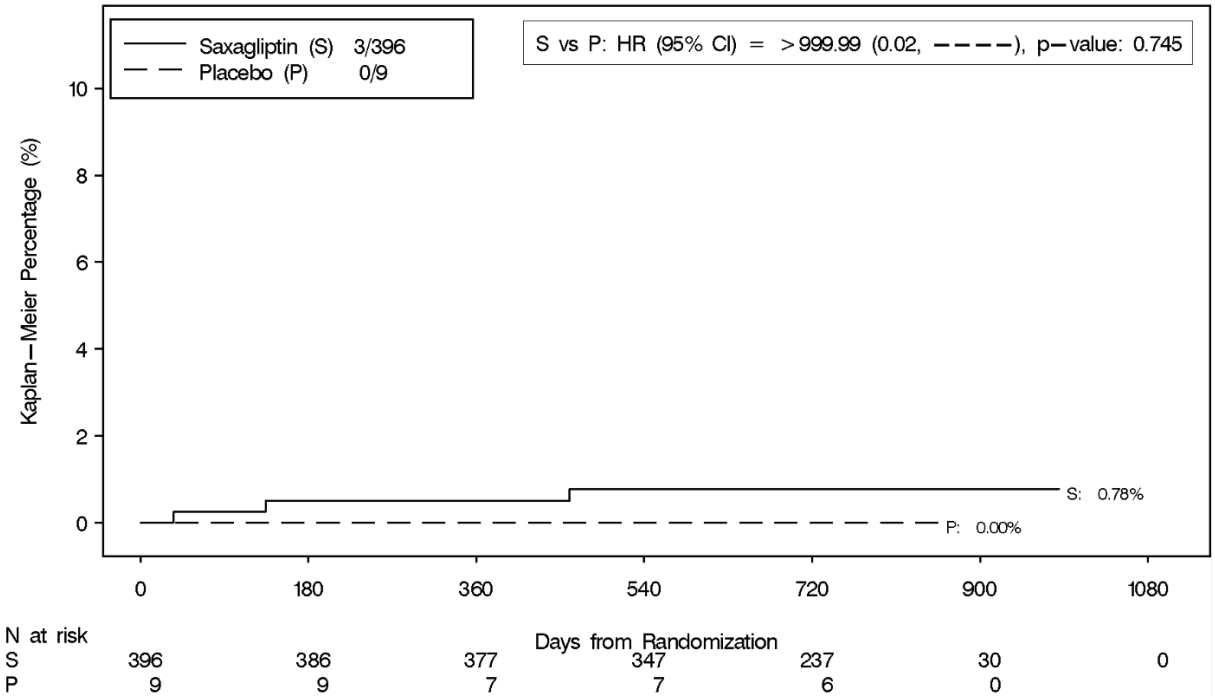


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

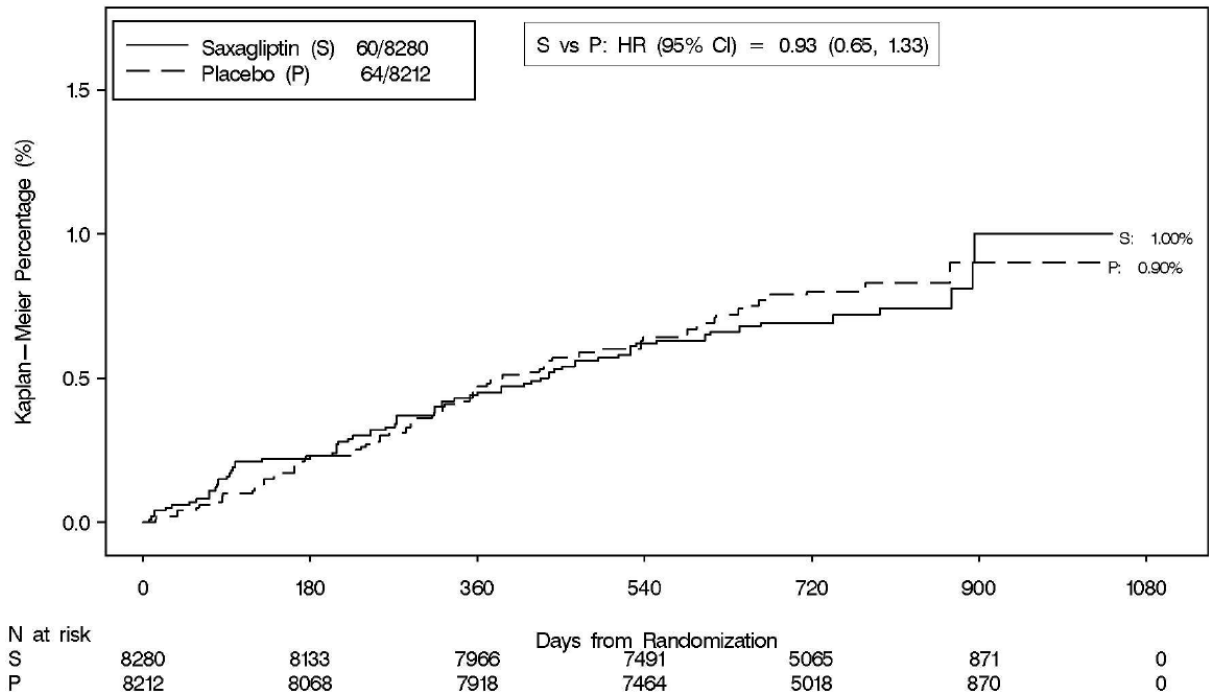


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

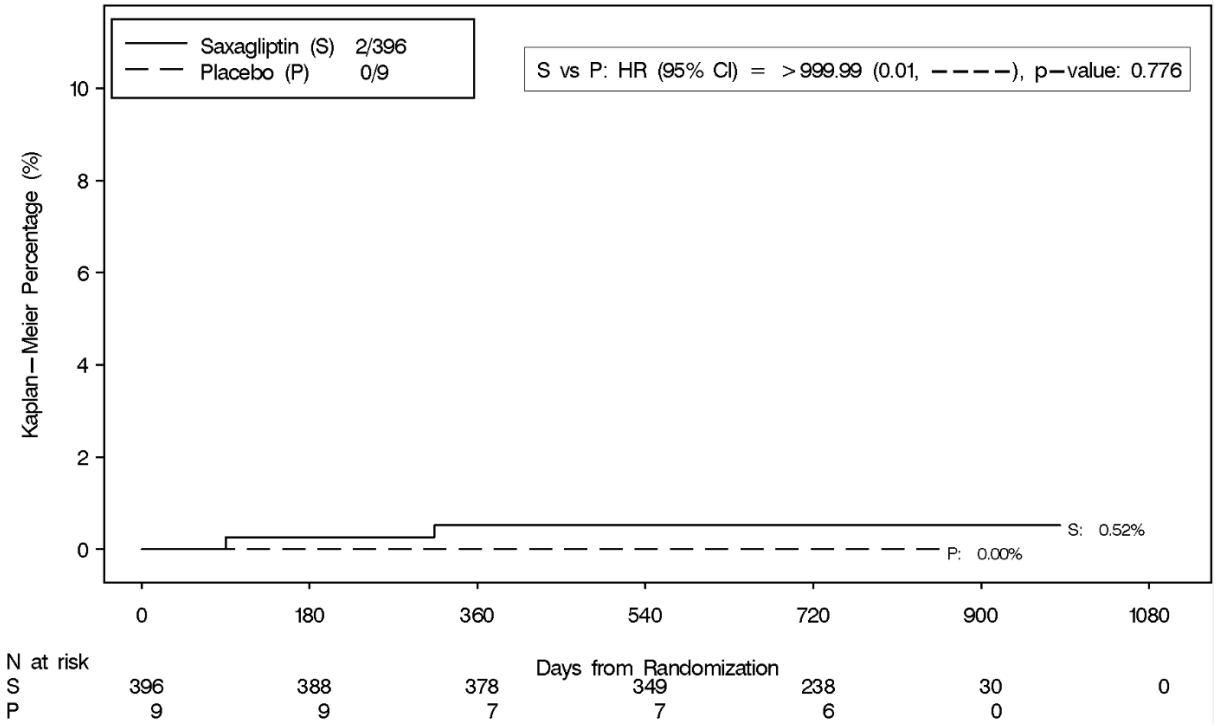


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die ZP zVT (rechts) der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

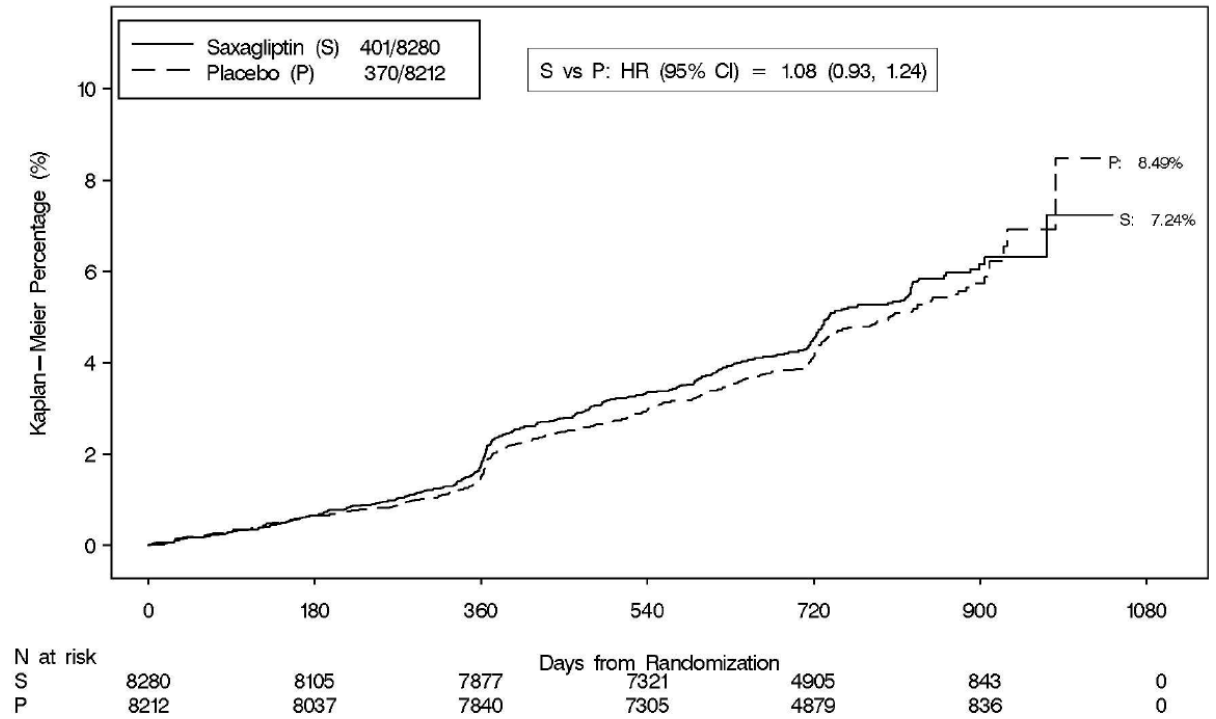


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

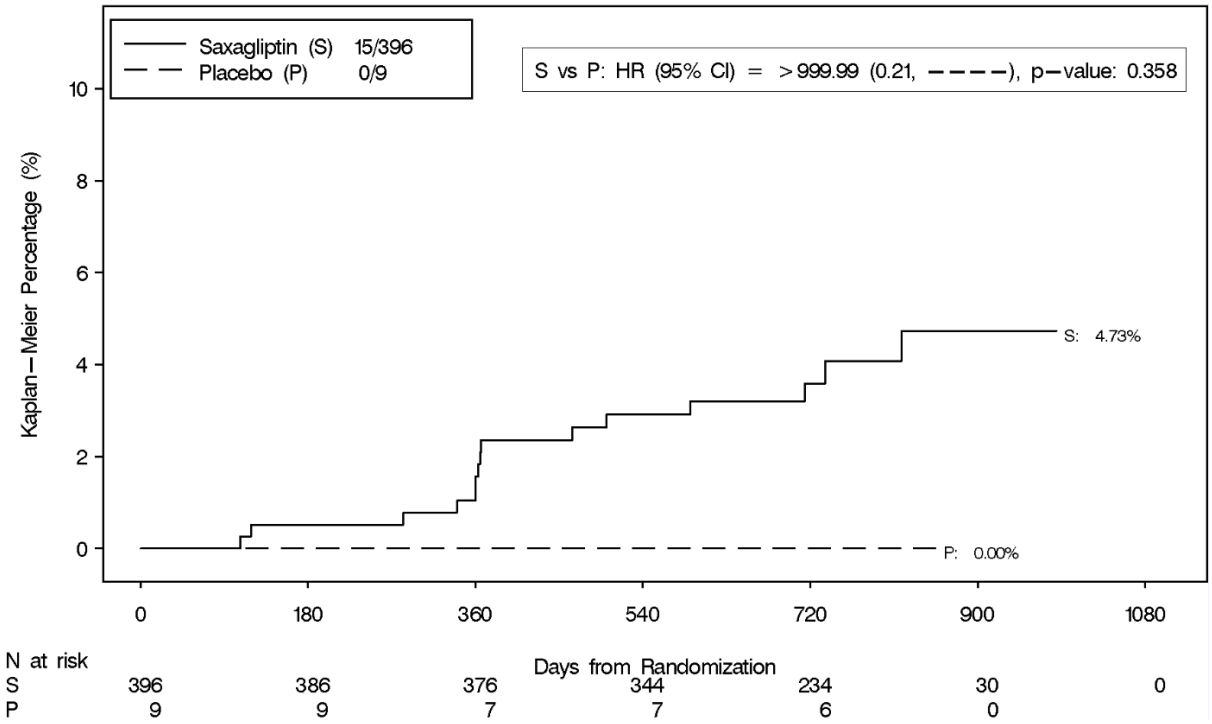


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die ZP zVT (rechts) der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

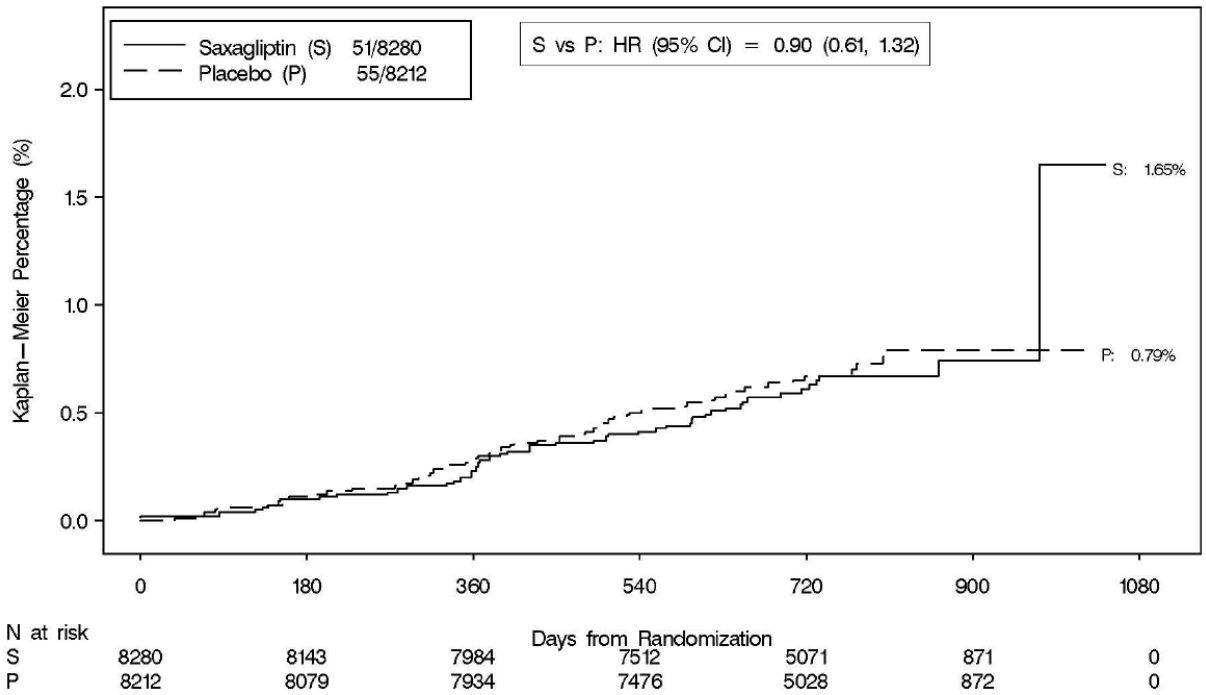


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

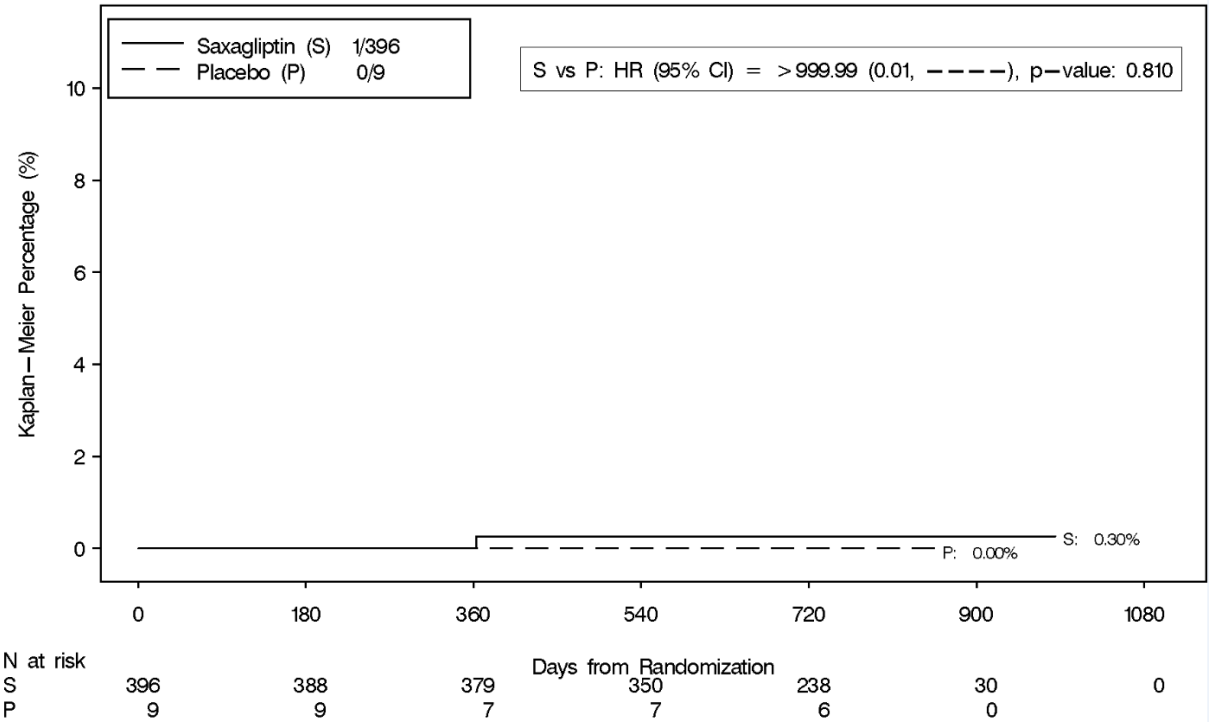


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

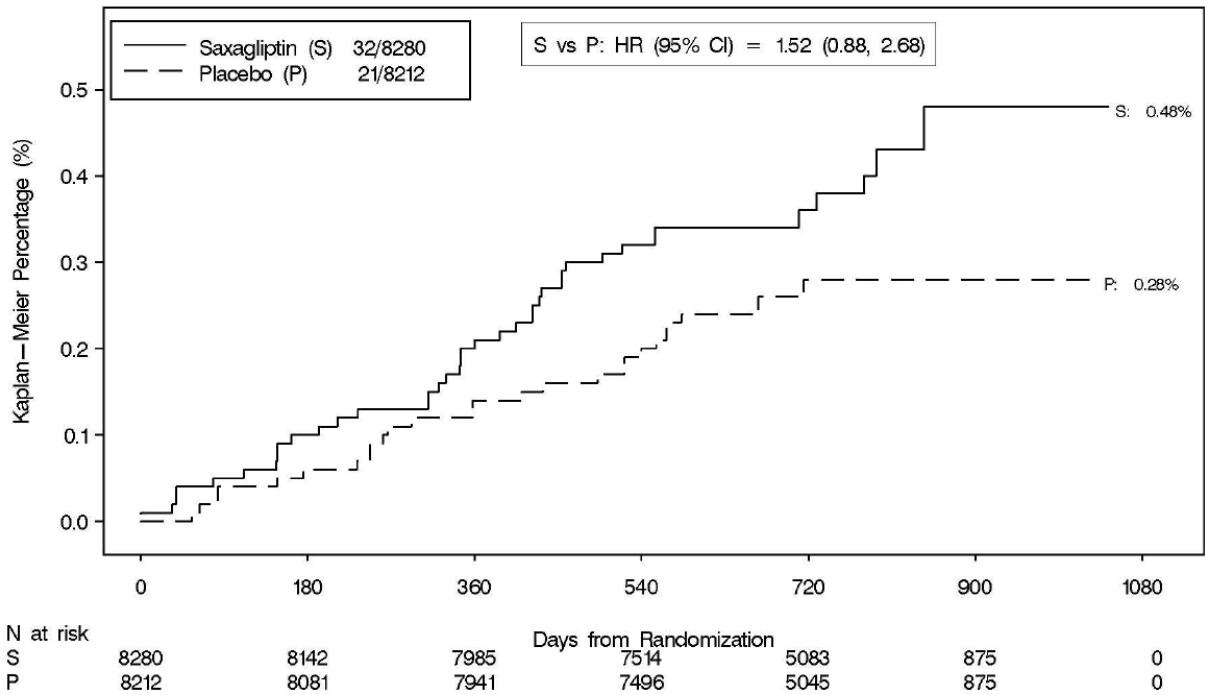


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

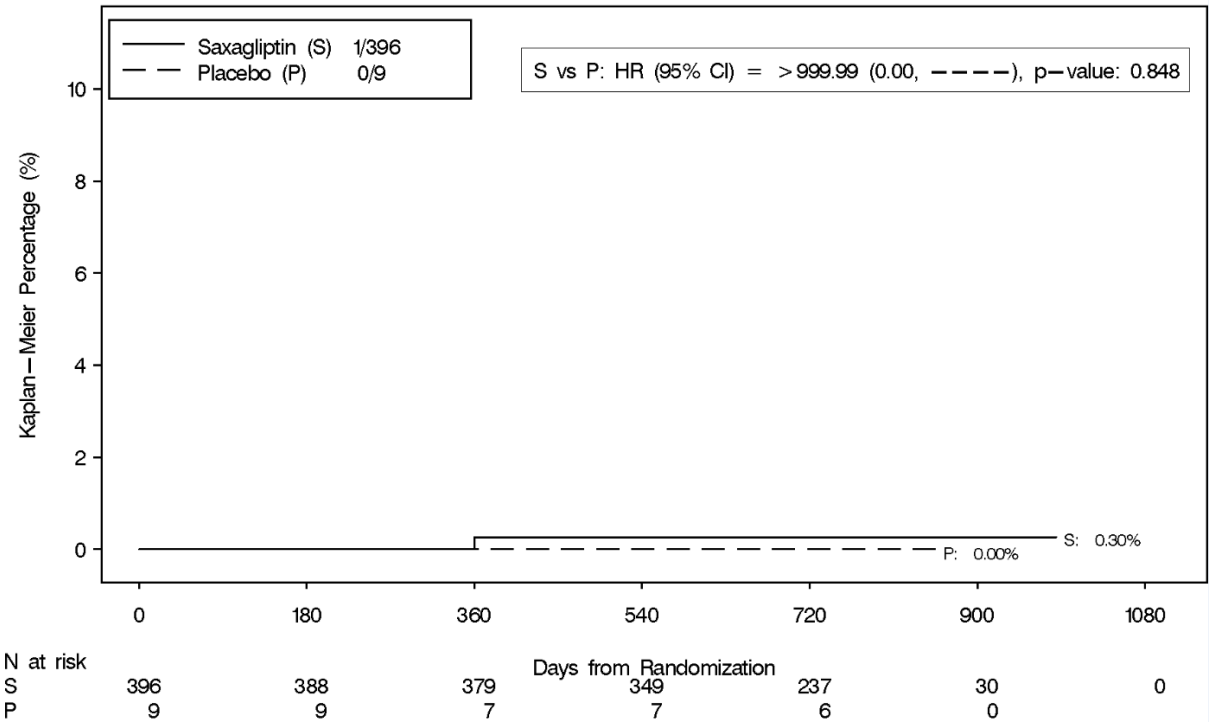


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Tabelle 4-45: 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]

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 – ZP zVT	**SU+Saxagliptin+SOC**				**Placebo+Insulin±SU+SOC**				
52 Wochen	309	17,659 (89,7704)	14,650 (66,2480)	-3,008 (93,0525)	5	8,440 (8,2020)	4,460 (4,6790)	-3,980 (5,8606)	0,97 (5,9069) [-10,61;12,55]
104 Wochen	275	11,795 (51,5394)	15,988 (68,7008)	4,192 (54,4088)	4	9,650 (8,9407)	11,375 (17,2299)	1,725 (16,9529)	2,47 (9,0893) [-15,35;20,28]
Behandlungsende	283	11,377 (50,6296)	14,144 (66,1939)	2,768 (52,5175)	2	12,050 (11,6673)	3,700 (1,8385)	-8,350 (13,5057)	11,12 (10,0473) [-8,57;30,81]

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit erheblicher 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[a] [95%-KI]**	**ARR[a] [95%-KI]**
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**				
Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie[b]							
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[e]]
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[d]]**
Normoalbuminurie zu Makroalbuminurie[b]							
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[d];0,00[e]]
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[d];0,00[e]]
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[d];0,01]
Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie[c]							
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]**
Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie[b]							
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]**

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR[a] [95%-KI]**	**ARR[a] [95%-KI]**
Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie[c]							
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[c]							
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	**SU+Saxagliptin+SOC**		**Placebo+Insulin±SU+SOC**				
Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie[b]							
52 Wochen	221	20 (9,0)	2	0 (0,0)	0,51[a] [0,02;10,96]	0,55 [0,04;7,19]	0,09 [-0,33;0,51]
104 Wochen	211	25 (11,8)	2	0 (0,0)	0,68[a] [0,03;14,65]	0,72 [0,06;9,30]	0,12 [-0,31;0,54]
Behandlungsende	214	20 (9,3)	1	0 (0,0)	0,32[a] [0,01;8,02]	0,38 [0,03;4,36]	0,09 [-0,51;0,69]
Normoalbuminurie zu Makroalbuminurie[b]							
52 Wochen	221	2 (0,9)	2	0 (0,0)	0,06[a] [0,00;1,52]	0,07 [0,00;1,13]	0,01 [-0,41;0,43]
104 Wochen	211	5 (2,4)	2	0 (0,0)	0,13[a] [0,01;3,11]	0,16 [0,01;2,23]	0,02 [-0,40;0,45]
Behandlungsende	214	5 (2,3)	1	0 (0,0)	0,08[a] [0,00;2,16]	0,10 [0,01;1,30]	0,02 [-0,58;0,62]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR[a] [95%-KI]**	**ARR[a] [95%-KI]**
Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie[c]							
52 Wochen	76	22 (28,9)	5	2 (40,0)	0,61 [0,10;3,91]	0,72 [0,23;2,24]	-0,11 [-0,55;0,33]
104 Wochen	64	21 (32,8)	4	2 (50,0)	0,49 [0,06;3,71]	0,66 [0,23;1,86]	-0,17 [-0,68;0,33]
Behandlungsende	68	22 (32,4)	3	1 (33,3)	0,96 [0,08;11,12]	0,97 [0,19;4,99]	-0,01 [-0,55;0,54]
Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie[b]							
52 Wochen	76	9 (11,8)	5	0 (0,0)	1,55[a] [0,08;30,29]	1,48 [0,10;22,47]	0,12 [-0,11;0,35]
104 Wochen	64	7 (10,9)	4	1 (25,0)	0,37 [0,03;4,04]	0,44 [0,07;2,74]	-0,14 [-0,57;0,29]
Behandlungsende	68	8 (11,8)	3	0 (0,0)	0,98[a] [0,05;20,74]	0,99 [0,07;14,20]	0,12 [-0,22;0,45]
Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie[c]							
52 Wochen	24	1 (4,2)	0	0 (0,0)			
104 Wochen	20	1 (5,0)	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Behandlungsende	19	1 (5,3)	0	0 (0,0)			
Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie[c]							
52 Wochen	24	7 (29,2)	0	0 (0,0)			
104 Wochen	20	4 (20,0)	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Behandlungsende	19	5 (26,3)	0	0 (0,0)			

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR[a] [95%-KI]**	**ARR[a] [95%-KI]**

a: lokale Berechnung; nicht adjustiert; Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die Berechnung des OR und RR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Woolf-Haldane Korrektur).

b: OR <1, RR <1, ARR <0 zugunsten von Saxagliptin

c: OR >1, RR >1, ARR >0 zugunsten von Saxagliptin

d: Der Wert des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00

e: 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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 4-45 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 4-46 sind die Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit erheblicher 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.

In der ZP zVT zeigt sich für die Veränderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sofern eine Berechnung möglich ist.

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 intensivierte Therapie mit OAD oder Insulin bewirkt eine Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen. Die Verminderung der mikrovaskulären Ereignisse wurde als das wesentlich 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 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, stehen 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, 2010b). 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 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 (eGFR) zur Bestimmung der Nierenfunktion im Versorgungsalltag herangezogen. Grundsätzlich werden 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, 2010a). 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 Insulin-Behandlung 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).

Die in der Studie D1680C00003 erfassten Endpunkte zu Folgekomplikationen spiegeln 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 4-47: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1680C00003 – SP und ZP zVT	Anhand einer Responder-Analyse: Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion von mehr als 5% nach Woche 52 / 104 und zum Behandlungsende
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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 4-48: 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**
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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen wird die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion von 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 4-49: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) 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**				
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[c];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	**SU+Saxagliptin+ SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
52 Wochen	324	40 (12,3)	7	0 (0,0)	2,14[a,b] [0,12;38,10]	1,99[b] [0,13;29,64]	0,12 [-0,05;0,30]
104 Wochen	162	17 (10,5)	4	0 (0,0)	1,08[a,b] [0,06;20,96]	1,07[b] [0,07;15,45]	0,10 [-0,16;0,37]
Behandlungs-ende	308	43 (14,0)	4	1 (25,0)	0,49 [0,05;4,79]	0,56 [0,10;3,12]	-0,11 [-0,54;0,32]

a: lokale Berechnung; nicht adjustiert

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

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der ZP zVT zeigen sich hinsichtlich der Gewichtszunahme (>5%) zu Woche 52, Woche 104 und zu Behandlungsende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gewichtsreduktion (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichs-therapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR[a] [95%-KI]**	**ARR[a] [95%-KI]**
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[c]]**
D1680C00003 – ZP zVT	**SU+Saxagliptin+ SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
52 Wochen	324	30 (9,3)	7	0 (0,0)	1,55[a,b] [0,09;27,87]	1,50[b] [0,10;22,45]	0,09 [-0,08;0,26]
104 Wochen	162	21 (13,0)	4	1 (25,0)	0,45 [0,04;4,50]	0,52 [0,09;2,97]	-0,12 [-0,55;0,31]
Behandlungs-ende	308	46 (14,9)	4	1 (25,0)	0,53 [0,05;5,17]	0,60 [0,11;3,33]	-0,10 [-0,53;0,33]

a: lokale Berechnung; nicht adjustiert

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

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

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.

In der ZP zVT zeigen sich hinsichtlich der Gewichtsreduktion (>5%) zu Woche 52, Woche 104 und zu Behandlungsende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

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

Als Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene 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/m^2 und eine Reduktion um mehr als 10% für Patienten mit einem höheren BMI. Der durchschnittliche BMI von im Mittel zwischen 30 und 34 kg/m² der Patienten der Zielpopulation in der Studie D1680C00003 ist mit dem durchschnittlichen BMI von 30,1 kg/m^2 (n=554) der im Rahmen der IMS-Analyse ausgewerteten Patienten in Deutschland, die 18 Jahre oder älter waren, vergleichbar. 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% haben einen BMI unter 25 kg/m² (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 (Porzsolt et al., 2010; Deutsche Adipositas Gesellschaft, 2014).

In der Studie D1680C00003 wurde der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5% erreichten unter der zu bewertenden Therapie mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der Vergleichstherapie Insulin±Sulfonylharnstoff untersucht. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten der Zielpopulation vor Beginn der Therapie mit im Mittel zwischen 81 und 92 kg entsprach in etwa dem Durchschnittsgewicht der Patienten in Deutschland, die im Rahmen der IMS-Analyse ausgewertet wurden (84,6 kg, n=611).

Eine Beobachtungsstudie mit mehr als 5000 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.

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 dieser Studie 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 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
D1680C00003 – SP und ZP zVT	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 (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. SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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 4-52: 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; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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 4-53: 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	8280	4791 (57,9)	8212	4669 (56,9)
	2		3404 (41,1)		3434 (41,8)
	3		15 (0,2)		25 (0,3)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	8280	7397 (89,3)	8212	7314 (89,1)
	2		761 (9,2)		763 (9,3)
	3		51 (0,6)		51 (0,6)
Alltägliche Tätigkeiten	1	8280	6006 (72,5)	8212	5846 (71,2)
	2		2060 (24,9)		2131 (25,9)
	3		143 (1,7)		152 (1,9)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1	8280	3888 (47,0)	8212	3839 (46,7)
	2		3999 (48,3)		3980 (48,5)
	3		321 (3,9)		310 (3,8)
Angst	1	8280	5706 (68,9)	8212	5730 (69,8)
	2		2344 (28,3)		2242 (27,3)
	3		157 (1,9)		156 (1,9)
52 Wochen					
Mobilität	1	8280	4215 (50,9)	8212	4111 (50,1)
	2		2900 (35,0)		2864 (34,9)
	3		22 (0,3)		35 (0,4)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	8280	6387 (77,1)	8212	6254 (76,2)
	2		697 (8,4)		712 (8,7)
	3		51 (0,6)		43 (0,5)
Alltägliche Tätigkeiten	1	8280	5291 (63,9)	8212	5115 (62,3)
	2		1714 (20,7)		1736 (21,1)
	3		132 (1,6)		156 (1,9)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1	8280	3534 (42,7)	8212	3446 (42,0)
	2		3347 (40,4)		3238 (39,4)
	3		255 (3,1)		325 (4,0)

Studie	Level	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC	
		N	n (%)	N	n (%)
Angst	1	8280	5111 (61,7)	8212	5021 (61,1)
	2		1893 (22,9)		1848 (22,5)
	3		131 (1,6)		136 (1,7)
Behandlungsende					
Mobilität	1	8280	4076 (49,2)	8212	3977 (48,4)
	2		2733 (33,0)		2699 (32,9)
	3		42 (0,5)		41 (0,5)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	8280	6064 (73,2)	8212	5939 (72,3)
	2		714 (8,6)		715 (8,7)
	3		72 (0,9)		59 (0,7)
Alltägliche Tätigkeiten	1	8280	4978 (60,1)	8212	4848 (59,0)
	2		1703 (20,6)		1721 (21,0)
	3		169 (2,0)		147 (1,8)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1	8280	3409 (41,2)	8212	3320 (40,4)
	2		3154 (38,1)		3116 (37,9)
	3		288 (3,5)		280 (3,4)
Angst	1	8280	4976 (60,1)	8212	4849 (59,0)
	2		1749 (21,1)		1742 (21,2)
	3		124 (1,5)		124 (1,5)
Nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis[a]					
Mobilität	1	8280	602 (45,8)	8212	566 (45,2)
	2		691 (52,6)		678 (54,2)
	3		20 (1,5)		8 (0,6)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	8280	1071 (81,6)	8212	1037 (82,8)
	2		209 (15,9)		200 (16,0)
	3		33 (2,5)		15 (1,2)
Alltägliche Tätigkeiten	1	8280	778 (59,2)	8212	728 (58,2)
	2		447 (34,0)		466 (37,3)
	3		89 (6,8)		56 (4,5)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1	8280	537 (40,9)	8212	496 (39,6)
	2		681 (51,8)		681 (54,4)
	3		96 (7,3)		75 (6,0)
Angst	1	8280	857 (65,2)	8212	815 (65,1)
	2		419 (31,9)		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 Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation ist zu beobachten, dass jeweils zu Baseline, zu Wochen 52 und zum Behandlungsende die Rücklaufquote der Fragebögen pro Behandlungsgruppe ausreichend ist (d. h. >80%).

Zur Auswertung der EQ-5D-Kategorien werden für die Gewichtung Referenzländer hinzugezogen. Um die sogenannten utility values zu generieren, wurde in der Studie D1680C00003 als Referenzland United Kingdom (UK) gewählt. Da diese Referenzwerte nicht auf Deutschland zu übertragen sind, wird auf eine Interpretation der Ergebnisse verzichtet und die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 ZP zVT)

Studie	**Level**	**SU+Saxagliptin+SOC**		**Placebo+Insulin±SU+SOC**	
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
D1680C00003 – ZP zVT					
Ausgangswert					
Mobilität	1	396	238 (60,1)	9	3 (33,3)
	2		154 (38,9)		6 (66,7)
	3		2 (0,5)		0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	396	355 (89,6)	9	8 (88,9)
	2		37 (9,3)		1 (11,1)
	3		2 (0,5)		0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1	396	285 (72,0)	9	6 (66,7)
	2		99 (25,0)		3 (33,3)
	3		10 (2,5)		0 (0,0)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1	396	190 (48,0)	9	2 (22,2)
	2		193 (48,7)		7 (77,8)
	3		11 (2,8)		0 (0,0)
Angst	1	396	261 (65,9)	9	7 (77,8)
	2		127 (32,1)		2 (22,2)
	3		6 (1,5)		0 (0,0)
52 Wochen					
Mobilität	1	396	197 (49,7)	9	1 (11,1)
	2		134 (33,8)		6 (66,7)
	3		1 (0,3)		0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	396	295 (74,5)	9	6 (66,7)
	2		34 (8,6)		1 (11,1)
	3		3 (0,8)		0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1	396	253 (63,9)	9	4 (44,4)
	2		72 (18,2)		3 (33,3)
	3		7 (1,8)		0 (0,0)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1	396	182 (46,0)	9	2 (22,2)
	2		144 (36,4)		5 (55,6)
	3		6 (1,5)		0 (0,0)
Angst	1	396	245 (61,9)	9	6 (66,7)
	2		84 (21,2)		1 (11,1)
	3		3 (0,8)		0 (0,0)

Studie	Level	SU+Saxagliptin+SOC		Placebo+Insulin±SU+SOC	
		N	n (%)	N	n (%)
Behandlungsende					
Mobilität	1	396	189 (47,7)	9	2 (22,2)
	2		139 (35,1)		4 (44,4)
	3		2 (0,5)		0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	396	293 (74,0)	9	4 (44,4)
	2		34 (8,6)		2 (22,2)
	3		3 (0,8)		0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1	396	237 (59,8)	9	5 (55,6)
	2		87 (22,0)		1 (11,1)
	3		6 (1,5)		0 (0,0)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1	396	163 (41,2)	9	1 (11,1)
	2		156 (39,4)		5 (55,6)
	3		11 (2,8)		0 (0,0)
Angst	1	396	236 (59,6)	9	5 (55,6)
	2		89 (22,5)		1 (11,1)
	3		5 (1,3)		0 (0,0)
Nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis[a]					
Mobilität	1	50	17 (34,0)	1	0 (0,0)
	2		33 (66,0)		1 (100,0)
	3		0 (0,0)		0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	50	44 (88,0)	1	1 (100,0)
	2		6 (12,0)		0 (0,0)
	3		0 (0,0)		0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1	50	27 (54,0)	1	0 (0,0)
	2		23 (46,0)		1 (100,0)
	3		0 (0,0)		0 (0,0)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1	50	24 (48,0)	1	0 (0,0)
	2		26 (52,0)		1 (100,0)
	3		0 (0,0)		0 (0,0)
Angst	1	50	37 (74,0)	1	0 (0,0)
	2		13 (26,0)		1 (100,0)
	3		0 (0,0)		0 (0,0)

Studie	Level	SU+Saxagliptin+SOC		Placebo+Insulin±SU+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.

SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der ZP zVT ist zu beobachten, dass jeweils zu Baseline, zu Woche 52 und zum Behandlungsende die Rücklaufquote der Fragebögen in der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe ausreichend ist (d. h. >80%), in der Placebo+Insulin±SU+SOC ist die Rücklaufquote etwas geringer (>66%).

Zur Auswertung der EQ-5D-Kategorien werden für die Gewichtung Referenzländer hinzugezogen. Um die sogenannten utility values zu generieren, wurde in der Studie D1680C00003 als Referenzland UK gewählt. Da diese Referenzwerte nicht auf Deutschland zu übertragen sind, wird auf eine Interpretation der Ergebnisse verzichtet, und die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measurements) (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	**SU+Saxagliptin+SOC**				**Placebo+Insulin±SU+SOC**				
		N=393				**N=9**			
52 Wochen	331	71,2 (19,7231)	73,3 (18,5646)	2,10 (1,4251)	7	69,7 (17,5254)	69,7 (22,8127)	0,00 (10,4150)	2,10 (10,5120) [-18,50;22,70]
104 Wochen	170	71,2 (19,7231)	75,1 (18,6267)	3,90 (1,7409)	4	69,7 (17,5254)	84,0 (18,1122)	14,30 (10,7768)	-10,40 (10,9165) [-31,80;11,00]
Behandlungsende	330	71,2 (19,7231)	71,9 (18,5365)	0,70 (1,4251)	6	69,7 (17,5254)	71,0 (16,3717)	1,30 (8,8769)	-0,60 (8,9906) [-18,22;17,02]
Innerhalb 3 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	7	71,2 (19,7231)	64,3 (20,5181)	-6,90 (7,8187)	1	69,7 (17,5254)	40,0 (-)	-	-
Innerhalb 3 – 6 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	13	71,2 (19,7231)	66,8 (30,6288)	-4,40 (8,5530)	0	69,7 (17,5254)	-	-	-
Innerhalb 6 - 12 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	16	71,2 (19,7231)	74,7 (20,6124)	3,50 (5,2483)	0	69,7 (17,5254)	-	-	-

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: lokale 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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.

In der ZP zVT zeigt sich 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 erhoben und im vorliegenden Modul 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 4-56: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1680C00003[a] – SP und ZP zVT	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch aufgrund 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: 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. SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.	

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 4-57: 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**
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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 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 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse 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[b] – 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]
D1680C00003[b] – ZP zVT	**SU+Saxa-gliptin+SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
Gesamtrate UE	396	277 (69,9)	9	9 (100)	0,12 [0,01;2,12]	**0,74 [0,63;0,86]**	**-0,30 [-0,44;-0,16]**
Gesamtrate SUE	396	99 (25,0)	9	7 (77,8)	**0,10 [0,02;0,47]**	**0,32 [0,22;0,47]**	**-0,53 [-0,80;-0,25]**
Studienabbruch aufgrund UE	396	17 (4,3)	9	2 (22,2)	**0,16 [0,03;0,81]**	**0,19 [0,05;0,71]**	-0,18 [-0,45;0,09]

a: lokale Berechnung; nicht adjustiert

b: inklusive Hypoglykämien, ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

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 können für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt werden. Für die

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SU+Saxagliptin+SOC.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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]**
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]
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	**SU+Saxa-gliptin+SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
Verringerte Lymphozyten-anzahl[g]	396	2 (0,5)	9	0 (0,0)	0,12[a,b] [0,01;2,68]	0,13 [0,01;2,46]	0,01 [-0,13;0,14]
Verringerte Thrombozyten-anzahl[g]	396	3 (0,8)	9	1 (11,1)	**0,06 [0,01;0,65]**	**0,07 [0,01;0,59]**	-0,10 [-0,31;0,10]
Schwerwiegende Infektion[h]	396	27 (6,8)	9	2 (22,2)	0,26 [0,05;1,29]	0,31 [0,09;1,10]	-0,15 [-0,43;0,12]
Opportunistische Infektion[h]	396	1 (0,3)	9	0 (0,0)	0,07[a,b] [0,00;1,89]	0,08 [0,00;1,74]	0,00 [-0,13;0,14]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt[c]		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR[a,b] [95%-KI]	ARR[a] [95%-KI]
Überempfindlich-keitsreaktion[h]	396	4 (1,0)	9	0 (0,0)	0,22[a,b] [0,01;4,34]	0,23 [0,01;3,93]	0,01 [-0,13;0,15]
Auffälligkeiten der Leber[g]	396	2 (0,5)	9	0 (0,0)	0,12[a,b] [0,01;2,68]	0,13 [0,01;2,46]	0,01 [-0,13;0,14]
Knochenbrüche[h]	396	10 (2,5)	9	0 (0,0)	0,52[a,b] [0,03;9,47]	0,53 [0,03;8,41]	0,03 [-0,11;0,16]
Hautreaktionen[h]	396	10 (2,5)	9	0 (0,0)	0,52[a,b] [0,03;9,47]	0,53 [0,03;8,41]	0,03 [-0,11;0,16]
Pankreatitis[h]	396	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
Auffälligkeiten der Nieren[g]	396	15 (3,8)	9	0 (0,0)	0,77[a,b] [0,04;13,87]	0,78 [0,05;12,16]	0,04 [-0,10;0,17]

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

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben.

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 zeigt sich für die Verringerung der Lymphozyten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SU+Saxagliptin+SOC. Für alle anderen

unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**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 Gastrointestinal-trakts	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 Ernährungs-störungen	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 Bewegungs-apparates 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]
Nieren- und Harnwegserkran-kungen	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]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]**	**RR[a,b] [95%-KI]**	**ARR[a] [95%-KI]**
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 Unterhautzell-gewebes	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	**SU+Saxa-gliptin+SOC**		**Placebo+Insulin± SU+SOC**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	396	17 (4,3)	9	1 (11,1)	0,36 [0,04;3,03]	0,39 [0,06;2,60]	-0,07 [-0,27;0,14]
Kardiale Erkrankungen	396	38 (9,6)	9	4 (44,4)	**0,13 [0,03;0,52]**	**0,22 [0,10;0,48]**	**-0,35 [-0,67;-0,02]**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	396	12 (3,0)	9	0 (0,0)	0,62[a,b] [0,03;11,22]	0,63 [0,04;9,91]	0,03 [-0,11;0,17]
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	396	60 (15,2)	9	3 (33,3)	0,36 [0,09;1,47]	0,45 [0,18;1,18]	-0,18 [-0,49;0,13]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	396	43 (10,9)	9	3 (33,3)	0,24 [0,06;1,01]	**0,33 [0,12;0,86]**	-0,22 [-0,53;0,08]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	396	94 (23,7)	9	3 (33,3)	0,62 [0,15;2,54]	0,71 [0,28;1,82]	-0,10 [-0,41;0,21]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	396	32 (8,1)	9	0 (0,0)	1,69[a,b] [0,10;29,77]	1,64 [0,11;24,90]	0,08 [-0,06;0,22]
Untersuchungen	396	31 (7,8)	9	2 (22,2)	0,30 [0,06;1,49]	0,35 [0,10;1,25]	-0,14 [-0,42;0,13]
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	396	101 (25,5)	9	4 (44,4)	0,43 [0,11;1,62]	0,57 [0,27;1,21]	-0,19 [-0,52;0,14]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]**	**RR[a,b] [95%-KI]**	**ARR[a] [95%-KI]**
Erkrankungen des Bewegungs-apparates und des Bindegewebes	396	68 (17,2)	9	3 (33,3)	0,41 [0,10;1,70]	0,52 [0,20;1,33]	-0,16 [-0,47;0,15]
Erkrankungen des Nervensystems	396	61 (15,4)	9	3 (33,3)	0,36 [0,09;1,50]	0,46 [0,18;1,20]	-0,18 [-0,49;0,13]
Psychiatrische Erkrankungen	396	17 (4,3)	9	1 (11,1)	0,36 [0,04;3,03]	0,39 [0,06;2,60]	-0,07 [-0,27;0,14]
Nieren- und Harnwegserkran-kungen	396	29 (7,3)	9	0 (0,0)	1,53[a] [0,09;26,86]	1,49 [0,10;22,65]	0,07 [-0,06;0,21]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	396	43 (10,9)	9	1 (11,1)	0,97 [0,12;7,98]	0,98 [0,15;6,34]	-0,00 [-0,21;0,21]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	396	31 (7,8)	9	2 (22,2)	0,30 [0,06;1,49]	0,35 [0,10;1,25]	-0,14 [-0,42;0,13]
Gefäß-erkrankungen	396	38 (9,6)	9	2 (22,2)	0,37 [0,07;1,85]	0,43 [0,12;1,52]	-0,13 [-0,40;0,15]
Augen-erkrankungen	396	20 (5,1)	9	1 (11,1)	0,43 [0,05;3,57]	0,45 [0,07;3,03]	-0,06 [-0,27;0,15]
Endokrine Erkrankungen	396	8 (2,0)	9	0 (0,0)	0,42[a] [0,02;7,74]	0,43 [0,03;6,92]	0,02 [-0,12;0,16]
Erkrankungen des Fortpflanzungs-systems und der Brust	396	9 (2,3)	9	1 (11,1)	0,19 [0,02;1,65]	0,20 [0,03;1,45]	-0,09 [-0,29;0,12]

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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 zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der kardialen Erkrankungen zugunsten von SU+Saxagliptin+SOC. Für alle anderen UE nach System Organ Class können keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

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 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).

Die in der Studie 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.

Für die Studienpopulation der 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)
- Regionen[18] (Nordamerika / Südamerika / Asien und Pazifik / Europa)
- HbA1c-Ausgangswert (≤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 Altersgrenze ≥65 Jahre bzw. >65 Jahre entspricht den oben dargestellten in der Studie D1680C00003 a priori definierten Altersgrenzen. Dadurch können

[18] Die Auswertung nach Regionen war im Studienprotokoll präspezifiziert und wird daher anstatt einer Subgruppenanalyse nach Ländern herangezogen.

Subgruppenanalysen für erwachsene und ältere Patienten dargestellt werden. Zusätzlich wird die Altersgrenze ≥75 Jahre bzw. <75 Jahre betrachtet.

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

Da die hier betrachtete Patientenpopulation zu Studienbeginn 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/ARBs und Aspirin) präspezifiziert. Subgruppenanalysen getrennt nach Gebrauch von ausgewählten Medikamenten werden nicht dargestellt, da diese durch die Subgruppe Medikamente gegen Herzinsuffizienz (ja / nein) abgedeckt sind. Die Subgruppenanalysen für Patienten mit / ohne Niereninsuffizienz wurden ebenfalls nicht in diesem Anwendungsgebiet dargestellt.

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.

Für die ZP zVT der Studie D1680C00003 werden aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe nur Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre) dargestellt.

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 gentrennt für Subgruppenkategorien dargestellt.

Es werden keine Meta-Analysen dargestellt, da nur Daten aus einer Studie vorliegen.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-61: 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	-[b]	-[b]	-[c]								

a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Modell (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm

b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten

c: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

* 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Gesamtmortalität

Für die Studienpopulation ergibt sich ein Hinweis auf 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.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesamtmortalität 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]**
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]

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

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.

4.3.1.3.2.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT

Tabelle 4-63: 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-Ausgangs-wert (≤7,5% / >7,5%)	Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung	Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung	Dauer der Diabetes-erkran-kung bei Randomi-sierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	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	-[c]	-[c]	-[d]								
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	-[c]	-[c]	-[d]								
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]	-[d]								
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]	-[d]								

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
Alle Myokardinfarkte											
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]	-[d]								
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]	-[d]								

a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Modell (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

d: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

* 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Kombinierter Endpunkt

Die Studienpopulation zeigt Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und 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.

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.

Für die ZP zVT werden keine p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

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 p-Werte dargestellt, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

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, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

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, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

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, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen aufgetreten sind.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-effekt[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]
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]
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]
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]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-effekt[c]**
	N	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**N**	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**HR [95%-KI]**
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]
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

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-effekt[c]**
	N	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**N**	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**HR [95%-KI]**
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]
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

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-effekt[c]**
	N	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**N**	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**HR [95%-KI]**
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]
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.

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs-effekt[c]
	N	n[a] (%)	Event-rate[b]/ 100 PJ	N	n[a] (%)	Event-rate[b]/ 100 PJ	HR [95%-KI]
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 Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation							

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.

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.

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 4-65: 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-Ausgangs-wert (≤7,5% / >7,5%)**	**Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung**	**Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung**	**Dauer der Diabetes-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), Repeated-Measurements											
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]
Behandlungs-ende	0,0558*	0,3353	0,8255	0,0200**	-[c]	-[c]	0,1933*	0,0644*	0,2511	-[b]	-[b]
D1680C00003 – ZP zVT											
52 Wochen	0,1971*	0,0026**	-[d]								
104 Wochen	0,5750	0,4958									
Behandlungs-ende	0,4383	0,9619									

a: Interaktionstest anhand einer Repeated-Measurements-Analyse
b: Keine Berechnung eines p-Wertes anhand des Repeated-Measurements-Modells möglich
c: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keinen Schätzer aufweist
d: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
* 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

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben											

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

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.

In der ZP zVT gibt es einen Beleg für Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre) zu Woche 52 und ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht zu Woche 52.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt 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-Measurements							
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	**SU+Saxagliptin+SOC**			**Placebo+Insulin±SU+SOC**			
Geschlecht							
männlich	198	-0,29	0,116	3	-0,39	0,676	0,10 (0,675) [-1,22;1,43]
weiblich	126	-0,13	0,136	3	1,05	0,733	-1,18 (0,741) [-2,64;0,28]
Alter							
<65 Jahre	120	0,03	0,213	1	3,61	1,269	**-3,59 (1,259)** **[-6,07;-1,11]**
≥65 Jahre	204	-0,21	0,098	5	-0,24	0,522	0,03 (0,526) [-1,01;1,06]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied**
	N	**MW[a]**	**SE**	**N**	**MW[a]**	**SE**	**MWD (SE)** **[95%-KI]**
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]**
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]**
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]**

Endpunkt Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied**
	N	**MW[a]**	**SE**	**N**	**MW[a]**	**SE**	**MWD (SE) [95%-KI]**
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]**

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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

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

Hinsichtlich der Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigen sich weder für Männer noch für Frauen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.3.2 Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4-67: 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-Ausgangs-wert (≤7,5% / >7,5%)**	**Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung**	**Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung**	**Dauer der Diabetes-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**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	0,976	0,976	-[b]								
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
Behandlungs-ende	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	1,000	0,999	-[b]								
104 Wochen	0,970	0,975									
Behandlungs-ende	0,969	0,974									

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-erkran-kung bei Randomi-sierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	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	0,999	0,998	-[b]								
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	0,977	-[b]								
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	-[c]	-[b]								

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
c: 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

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben											

Patientenberichtete Hypoglykämien

Für den Endpunkt patientenberichtete Hypoglykämien gibt es in der Studienpopulation einen Hinweis auf Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%).

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Die Studienpopulation zeigt zu allen drei Beobachtungszeitpunkten Belege für Effektmodifikationen durch das Geschlecht und den HbA1c-Ausgangswert (≤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.

In der ZP zVT zeigen sich 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 (≤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 (≤7,5% / >7,5%).

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Andere Hypoglykämien

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤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 4-68: 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]
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]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	2437	173 (7,1)	2358	143 (6,10)	1,18 [0,94;1,49]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
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]
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]**

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
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]
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]
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
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation

Patientenberichtete Hypoglykämien

In der Studienpopulation zeigt sich für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤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.

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 ≤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 der 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 ≤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 ≤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.

Andere Hypoglykämien

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤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 4-69: 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-erkran-kung 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	0,999	0,998								
104 Wochen	1,000	0,999								
Behandlungsende	0,999	0,998								
LOCF	0,999	0,998								

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
* 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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).

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-70: 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]**
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]**
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]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
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]**
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]**

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

Anteil an Patienten mit einem HbA1c <7,5%

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.

4.3.1.3.2.4 Stationäre Behandlungen – RCT

Tabelle 4-71: 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-Ausgangs-wert (≤7,5% / >7,5%)**	**Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung**	**Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung**	**Dauer der Diabetes-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**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]	-[c]								
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]	-[c]								
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]	-[c]								
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]	-[c]								

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-erkran-kung bei Randomi-sierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	Ethnische Herkunft
Anzahl an hospitalisierten Patienten											
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	0,767	0,334	-[c]								
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	0,889	0,650	-[c]								
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	0,980	0,579	-[c]								

a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Modell (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 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: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)

** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)

ANOVA: Varianzanalyse; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben											

Stationäre Behandlungen 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.

Stationäre Behandlungen 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.

Stationäre Behandlungen 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.

Stationären Behandlungen 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 Effektmodifikationen.

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 4-72: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

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]**
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**			**Behandlungs-effekt[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**			**Behandlungs-effekt[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 Hypoglykämien

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 4-73: 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 4-74: 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]
Lateinamerika	371	300	8,3 (7,56)	365	292	11,0 (16,30)	**-2,70 (1,0490) [-4,76;-0,64]** SMD [95%-KI]: -0,21 [-0,37;-0,05]
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 4-75: 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-Ausgangs-wert (≤7,5% / >7,5%)	Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung	Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung	Dauer der Diabetes-erkran-kung bei Randomi-sierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	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]	-[c]								
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]	-[c]								
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]	-[c]								
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]	-[c]								

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**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]	-[c]								
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten											
D1680C00003 – SP											
52 Wochen	0,2919	0,3263	-[d]	0,7946	0,5350	0,4850	0,3387	0,0176**	0,3362	-[d]	0,7248
104 Wochen	0,2328	0,6083	-[d]	0,0418**	0,4206	0,2523	0,6446	0,0103**	0,4688	-[d]	0,3190
Behandlungs-ende	0,1843*	0,8553	-[d]	0,0129**	0,3704	0,9816	0,3272	0,0037**	0,8695	-[d]	0,0286**
D1680C00003 – ZP zVT											
52 Wochen	0,7497	0,8031	-[c]								
104 Wochen	0,9092	0,6606									
Behandlungs-ende	-[d]	0,6918									

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
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	-[f]	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
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*

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
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	-[f]	0,988
104 Wochen	0,190*	0,627	0,290	0,705	0,208	0,455	0,525	0,726	0,801	-[f]	0,951
Behandlungsende	0,503	0,344	0,205	0,920	0,862	0,121*	0,812	0,568	0,774	-[f]	0,993
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

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
D1680C00003 – ZP zVT											
Normo- zu Mikro-albuminurie											
52 Wochen	1,000	-[e]									
104 Wochen	0,999	-[e]					-[c]				
Behandlungsende	-[e]	-[e]									
Normo- zu Makro-albuminurie											
52 Wochen	-[f]	-[e]									
104 Wochen	0,998	-[e]					-[c]				
Behandlungsende	-[e]	-[e]									
Mikro- zu Normo-albuminurie											
52 Wochen	0,893	0,975									
104 Wochen	0,476	0,977					-[c]				
Behandlungsende	0,982	0,979									

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
Mikro- zu Makro-albuminurie											
52 Wochen	1,000	1,000									
104 Wochen	-[f]	0,979					-[c]				
Behandlungsende	0,999	0,999									
Makro- zu Normo-albuminurie											
52 Wochen	-[e]	-[e]									
104 Wochen	-[e]	-[e]					-[c]				
Behandlungsende	-[e]	-[e]									
Makro- zu Mikro-albuminurie											
52 Wochen	-[e]	-[e]									
104 Wochen	-[e]	-[e]					-[c]				
Behandlungsende	-[e]	-[e]									

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**

a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Modell (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm für die Endpunkte Amputation, periphere Revaskularisation, symptomatisches renales Ereignis, chronische Dialyse und / oder Nierentransplantation, Laserbehandlung der Netzhaut, Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert. Für die mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten wurde der Interaktionstest anhand eines Repeated-Measurements-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: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

d: Keine Berechnung eines p-Wertes anhand des Repeated-Measurements-Modells möglich

e: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine Gruppe keine Patienten aufweist

f: 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Normoalbuminurie: Albuminurie <3,4 mg/mmol

Mikroalbuminurie: Albuminurie ≥3,4 - ≤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 (≤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.

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.

Für die ZP zVT ergeben sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen, sofern der Interaktions-p-Wert berechenbar war.

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 (≤7,5% / >7,5%). Zu Woche 104 ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Region, HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Zu Behandlungsende zeigt sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%).

Für die ZP zVT ergeben sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen, sofern der Interaktions-p-Wert berechenbar war.

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, sofern der Interaktions-p-Wert berechenbar war.

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 (≤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, sofern der Interaktions-p-Wert berechenbar war.

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 (≤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 (≤7,5% / >7,5%). Zu Woche 104 zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen.

Für die ZP zVT ergeben sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen, sofern der Interaktions-p-Wert berechenbar war.

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 werden keine Interaktions-p-Werte dargestellt, da eine Gruppe keine Patienten aufweist.

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 werden keine Interaktions-p-Werte dargestellt, da eine Gruppe keine Patienten aufweist.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

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]**
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**			**Behandlungs-effekt[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**			**Behandlungs-effekt[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]**

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

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 ≤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.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied**
	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]
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]

Endpunkt Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied**
	N	**MW[a]**	**SD**	**N**	**MW[a]**	**SD**	**MWD[b] (SE) [95%-KI]**
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]
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]
≥5 - <10 Jahre	1408	1,874	30,4626	1368	9,574	77,5109	**-7,70 (2,2474) [-12,10;-3,30]** SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,21;-0,06]
≥10 - <15 Jahre	1229	3,543	63,0860	1191	4,807	72,4522	-1,26 (2,7651) [-6,68;4,16]
≥15 - <20 Jahre	725	3,610	79,1456	739	6,930	61,3168	-3,32 (3,7051) [-10,58;3,94]
≥20 Jahre	1025	-0,307	68,4630	977	9,288	92,2641	**-9,60 (3,6450) [-16,74;-2,45]** SMD [95%-KI]: -0,12 [-0,21;-0,03]
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 Hawaiis 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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs-unterschied
	N	MW[a]	SD	N	MW[a]	SD	MWD[b] (SE) [95%-KI]
andere	49	-13,55	110,8131	47	24,646	171,2465	-38,20 (29,5727) [-96,16;19,77]

a: bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert
b: lokale Berechnung; nicht adjustiert
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation

Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten

Studienpopulation

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 52 für Patienten mit einer der Dauer der 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 der 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 der 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.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Änderung der Albuminurie 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]**
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]
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]**

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%	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]
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]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
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]
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]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
≥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]
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]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
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]
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]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
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]
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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

Veränderung von Normo- zu Mikroalbuminurie

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 ≤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 ≤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 ≤7,5% ist der Effekt nicht statistisch signifikant. 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 ≤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 ≥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 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 ≤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 ≤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 ≤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 4-79: 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-Ausgangs-wert (≤7,5% / >7,5%)**	**Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung**	**Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung**	**Dauer der Diabetes-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**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	1,000	0,999									
104 Wochen	1,000	-[b]					-[c]				
Behandlungs-ende	0,979	0,963									
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*

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
D1680C00003 – ZP zVT											
52 Wochen	0,999	1,000									
104 Wochen	0,967	-[b]						-[c]			
Behandlungs-ende	0,977	0,979									

a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm

b: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine Gruppe keine Patienten aufweist

c: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

* 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 Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Gewichtszunahme >5%

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 (≤7,5% / >7,5%) und die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung.

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Gewichtsreduktion >5%

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 (≤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 (≤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 (≤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.

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-80: 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 Hawaiis 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]**

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
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation

Gewichtszunahme >5%

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%

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 ≤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.

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-81: 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-Ausgangs-wert (≤7,5% / >7,5%)**	**Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung**	**Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung**	**Dauer der Diabetes-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**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	1,000	0,999	-[c]								
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	0,906	0,435	-[c]								
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	0,969	0,189*	-[c]								

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm

b: inklusive Hypoglykämien, ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse

c: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

* 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

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-erkran-kung bei Randomi-sierung**	**Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben											

Unerwünschte Ereignisse

Die Studienpopulation zeigt keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Studienpopulation zeigt keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der Studienpopulation zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

In der ZP zVT gibt es einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre).

Tabelle 4-82: 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]**
Studienabbrüche aufgrund UE[a]					
D1680C00003 – ZP zVT	**SU+Saxagliptin+SOC**		**Placebo+Insulin±SU+SOC**		
Alter					
<65 Jahre	146	4 (2,7)	2	1 (50,0)	**0,03 [0,00;0,54]**
≥65 Jahre	250	13 (5,2)	7	1 (14,3)	0,33 [0,04;2,94]

a: inklusive Hypoglykämien, ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care;; SU: Sulfonylharnstoffe; UE: unerwünschtes Ereignis; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen haben

Studienabbrüche aufgrund UE

In der ZP zVT gibt es für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von SU+Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-83: 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-Ausgangs-wert (≤7,5% / >7,5%)	Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung	Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung	Dauer der Diabetes-erkran-kung bei Randomi-sierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	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	-[b]	-[b]	-[e]								
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	-[b]	-[b]	-[e]								
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	0,727	0,978	-[e]								
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	-[b]	-[b]	-[e]								

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-erkran-kung bei Randomi-sierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	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	0,999	0,999	-[e]								
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	0,999	0,999	-[e]								
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	-[e]								
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	1,000	0,999	-[e]								

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-erkran-kung bei Randomi-sierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	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]	-[b]	-[e]								
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	-[e]								

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

e: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe werden für diese Merkmale keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

* 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:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Sulfonylharnstoff allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung zu Saxagliptin kein Insulin dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo eine Insulin-Behandlung mit oder ohne Sulfonylharnstoff bekommen 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 (≤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 4-84: 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 ≤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

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 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gesamtmortalität (HR [95%-KI]: 0,36 [0,11;2,28]).

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

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.

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

In der ZP zVT der Studie D1680C00003 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des kombinierten Endpunkts für die beiden Behandlungsarme. Das Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt 0,26 [0,09;1,09]. Für die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod und nicht tödlicher Myokardinfarkt ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,26 [0,07;1,67] bzw. 0,22 [0,04;4,11]). Die Betrachtung aller Myokardinfarkte liefert keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,22 [0,04;4,11]). Für die nicht tödlichen Schlaganfälle und alle Schlaganfälle ist das HR aufgrund fehlender Ereignisse in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe nicht berechenbar.

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ist ein weiterer Endpunkt der Studie D1680C00003 und wird anhand der Differenz der adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52, Woche 104 und zu Behandlungsende relativ zum Wert zu Studienbeginn mittels Repeated-Measurements-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.

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Die ZP zVT zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutzuckersenkung nach 52 Wochen (MWD [95%-KI]: -0,57 [-1,54;0,40]), nach 104 Wochen (MWD [95%-KI]: -0,42 [-1,45;0,61]) und zu Behandlungsende (MWD [95%-KI]: -0,83 [-1,92;0,27]).

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

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 SU+Saxagliptin+SOC gegenüber Placebo+Insulin±SU+SOC zu zeigen.

Hypoglykämien

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 SU+Saxagliptin+SOC behandelten Patientengruppe bei 9,6% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. In der Vergleichsgruppe der mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten traten bei 11,1% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied in den Behandlungseffekten ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,85 [0,10;6,97]).

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien traten in der ZP zVT nach 52 Wochen bei 3,3% der mit SU+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 0,0% der mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,67 [0,04;12,10]). Nach 104 Wochen traten bei 4,0% der mit SU+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 11,1% der mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,34 [0,04;2,86]). Zu Behandlungsende traten bei 4,3% bei den mit SU+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 11,1% bei den mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Es liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (OR [95%-KI]: 0,36 [0,04;3,03]) vor.

In der Behandlungsgruppe der mit SU+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten wurde bei 0,8% der Patienten schwere Hypoglykämien, bei 8,6% leichte Hypoglykämien und bei 1,3% der Patienten Hypoglykämien anderer Art festgestellt. In der Vergleichsgruppe der mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten wiesen 0,0% leichte Hypoglykämien und 11,1% 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]: 0,17 [0,01;3,51], leichte Hypoglykämien: OR [95%-KI]: 0,75 [0,09;6,18], andere Hypoglykämien 0,27 [0,01;5,18]).

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

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 zeigen sich zu keinem der betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle zwischen den Gruppen. Daher kann 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 zeigt 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: 1,16 [0,06;23,27], bei 104 Wochen: 2,01 [0,10;40,03], bei Behandlungsende: 1,02 [0,05;21,84], LOCF: 1,38 [0,07;27,49]).

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Stationäre Behandlungen

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 von Herzinsuffizienz und aufgrund koronarer Revaskularisation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,41 [0,08;7,54] bzw. 0,48 [0,10;8,69]). In der ZP zVT traten bezüglich der stationären Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris und den stationären Behandlungen aufgrund von Hypoglykämie keine Ereignisse bei den mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden kann. Bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von SU+Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 0,12 [0,02;0,59]). In der ZP zVT waren die Patienten in der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel insgesamt 14,3 Tage in stationärer Behandlung, in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe waren es durchschnittlich 12,7 Tage. Der Unterschied in den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,60 [-5,70;8,90]). Ein einzelner stationärer Aufenthalt dauerte in der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel 8,2 Tage, in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe waren es im Mittel 8,9 Tage. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -0,70 [-3,80;2,40]).

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Weitere Folgekomplikationen

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

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation und Laserbehandlung der Netzhaut traten in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe keine Ereignisse auf, weshalb eine Berechnung des Hazard Ratios nicht möglich ist.

In der ZP zVT ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten und der Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich für die ZP zVT keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Gewichtsveränderung

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtszunahme (≥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].

Die ZP zVT der Studie D1680C00003 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtszunahme (≥5%) zwischen beiden Behandlungsgruppen. In der ZP zVT liegt das OR mit zugehörigen 95%-KI zu Woche 52 bei 2,14 [0,12;38,10], zu Woche 104 bei 1,08 [0,06;20,96] und zu Behandlungsende bei 0,49 [0,05;4,79].

Es zeigt hinsichtlich der Gewichtszunahme (≥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 (≥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]).

Darüber hinaus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschiede bezüglich der Gewichtsreduktion (≥5%) zwischen beiden Behandlungsgruppen. Das OR mit zugehörigen 95%-KI liegt zu Woche 52 bei 1,55 [0,09;27,87], zu Woche 104 bei 0,45 [0,04;4,50] und zu Behandlungsende bei 0,53 [0,05;5,17].

Es zeigt hinsichtlich der Gewichtsreduktion (≥5%) keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Studie D1680C00003 einerseits deskriptiv als Antworten auf den EQ-5D-Fragebogen und 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 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 Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegende unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,10 [0,02;0,47]) und der Gesamtrate an Studienabbrüchen aufgrund UE (OR [95%-KI]: 0,16 [0,03;0,81]) zugunsten der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,12 [0,01;2,12]) kann kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Verringerung der Thrombozytenzahl zugunsten der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 0,06 [0,01;0,65]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-KI beträgt dabei für die verringerte Lymphozytenanzahl (OR [95%-KI]: 0,12 [0,01;2,68]), schwerwiegende Infektionen (OR [95%-KI]: 0,26 [0,05;1,29]), opportunistische Infektion (OR [95%-KI]: 0,07 [0,00;1,89]) Überempfindlichkeitsreaktionen (OR [95%-KI]: 0,22 [0,01;4,34]), Auffälligkeiten der Leber (OR [95%-KI]: 0,12 [0,01;2,68]), Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 0,52 [0,03;9,47]), Hautreaktionen (OR [95%-KI]: 0,52 [0,03;9,47]) und Auffälligkeiten der Niere (OR [95%-KI]: 0,77 [0,04;13,87]). Für Pankreatitis konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen berechnet werden, da in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis auftrat.

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 Studienpopulation die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class dargestellt. Bezüglich der kardialen Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,13 [0,03;0,52]) gibt es in der ZP zVT der Studie D1680C00003 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (OR [95%-KI]: 0,36 [0,04;3,03]), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (OR [95%-KI]: 0,62 [0,03;11,22]), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (OR [95%-KI]: 0,36 [0,09;1,47]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (OR [95%-KI]: 0,24 [0,06;1,01]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,62 [0,15;2,54]), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (OR [95%-KI]: 1,69 [0,10;29,77]), Untersuchungen (OR [95%-KI]: 0,30 [0,06;1,49]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (OR [95%-KI]: 0,43 [0,11;1,62]), Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes (OR [95%-KI]: 0,41 [0,10;1,70]), Erkrankungen des Nervensystems (OR [95%-KI]: 0,36 [0,09;1,50]), Psychiatrische Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,36 [0,04;3,03]), Nieren- und Harnwegserkrankungen (OR [95%-KI]: 1,53 [0,09;26,86]), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (OR [95%-KI]: 0,97 [0,12;7,98]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (OR [95%-KI]: 0,30 [0,06;1,49]), Gefäßerkrankungen (OR [95%-KI]: 0,37 [0,07;1,85]), Augenerkrankungen (OR [95%-KI]: 0,43 [0,05;3,57]), endokrine Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,42 [0,02;7,74]), Erkrankungen des Fortpflanzungssystems und der Brust (OR [95%-KI]: 0,19 [0,02;1,65])) 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*

4.3.2.1.1.1 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 4-85: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CV181040	ja	abgeschlossen	Behandlungs-phase: 24 Wochen Verlängerungs-phase: 12 Monate	Glibenclamid (7,5 mg/Tag) +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Glibenclamid (hochtitriert auf 10 mg/Tag) +Placebo
D1680C00007	ja	abgeschlossen	Behandlungs-phase: 12 Wochen Verlängerungs-phase: 40 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	abgeschlossen	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
CV181142	nein	laufend	6 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-85 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 04.04.2016 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-85 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
D1680C00007	Die relevante Studiendauer beträgt nur 12 Wochen, da danach eine Änderung der Begleitmedikation möglich war.
CV181142	Die Studiendauer beträgt nur sechs Wochen.

4.3.2.1.1.2 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.

Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Saxagliptin für indirekte Vergleiche 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 sowie das Vorgehen der Recherche für indirekte Vergleiche sind in Abschnitt 4.2.2, 4.2.3.2 und 4.2.3.4 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 834 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 16 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Es wurde 1 Publikation begründet ausgeschlossen (Abbildung 34; Anhang 4-C 2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche zum zu bewertenden Arzneimittel). Insgesamt wurden 15 Publikationen für zwei relevante Studien, in denen Patienten mit Saxagliptin und einem Sulfonylharnstoff behandelt wurden, identifiziert.

Es konnte eine placebokontrollierte Studie CV181040 identifiziert werden in der Patienten mit Sulfonylharnstoff+Saxagliptin oder Sulfonylharnstoff+Placebo behandelt wurden (Chacra et al., 2009; Chacra et al., 2011). In der Placebogruppe konnte eine Anpassung der Sulfonylharnstoff Dosis (Hochtitration) erfolgen.

Zusätzlich konnte die kardiovaskuläre 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 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, zusätzlich konnten aber alle Patienten, die nicht ausreichend kontrolliert waren, weitere antidiabetische Therapien erhalten sowie nach Ermessen des behandelten Arztes die Background Therapie patientenindividuell angepasst werden.

In die Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, die ausschließlich mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Im Zuge der Randomisierung konnten diese Patienten als Add-on Saxagliptin erhalten oder mit Placebo, zusätzlich zu der bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff, behandelt werden. Deshalb ist die Studie teilweise dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnen.

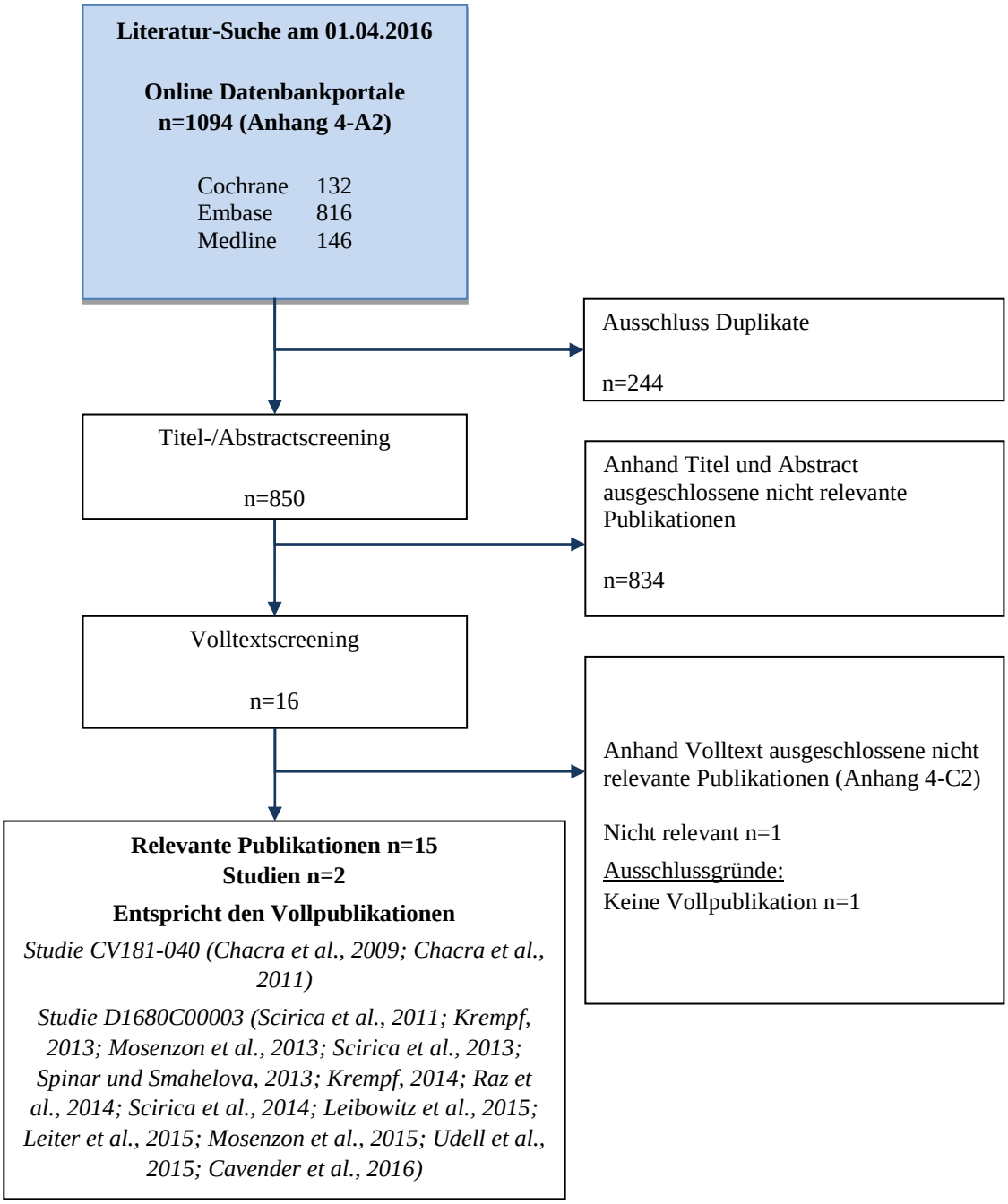


Abbildung 34: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 11.04.2016 nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie, mit Einschränkung auf Sulfonylharnstoff als Brückenkomparator, erzielte insgesamt 9693 Treffer.

Nach Ausschluss der Duplikate (n=2417) wurden die verbleibenden 7276 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien und des in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.4 beschriebenen Vorgehens gesichtet. Die Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Basierend auf den Informationen des Titels und des Abstracts wurden 7246 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 30 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 27 Volltexte nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Abbildung 35, Anhang 4-C, Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche drei relevante Publikationen, die sich auf eine Studie beziehen (Tovi und Engfeldt, 1998; Tovi et al., 1998a; Tovi et al., 1998b).

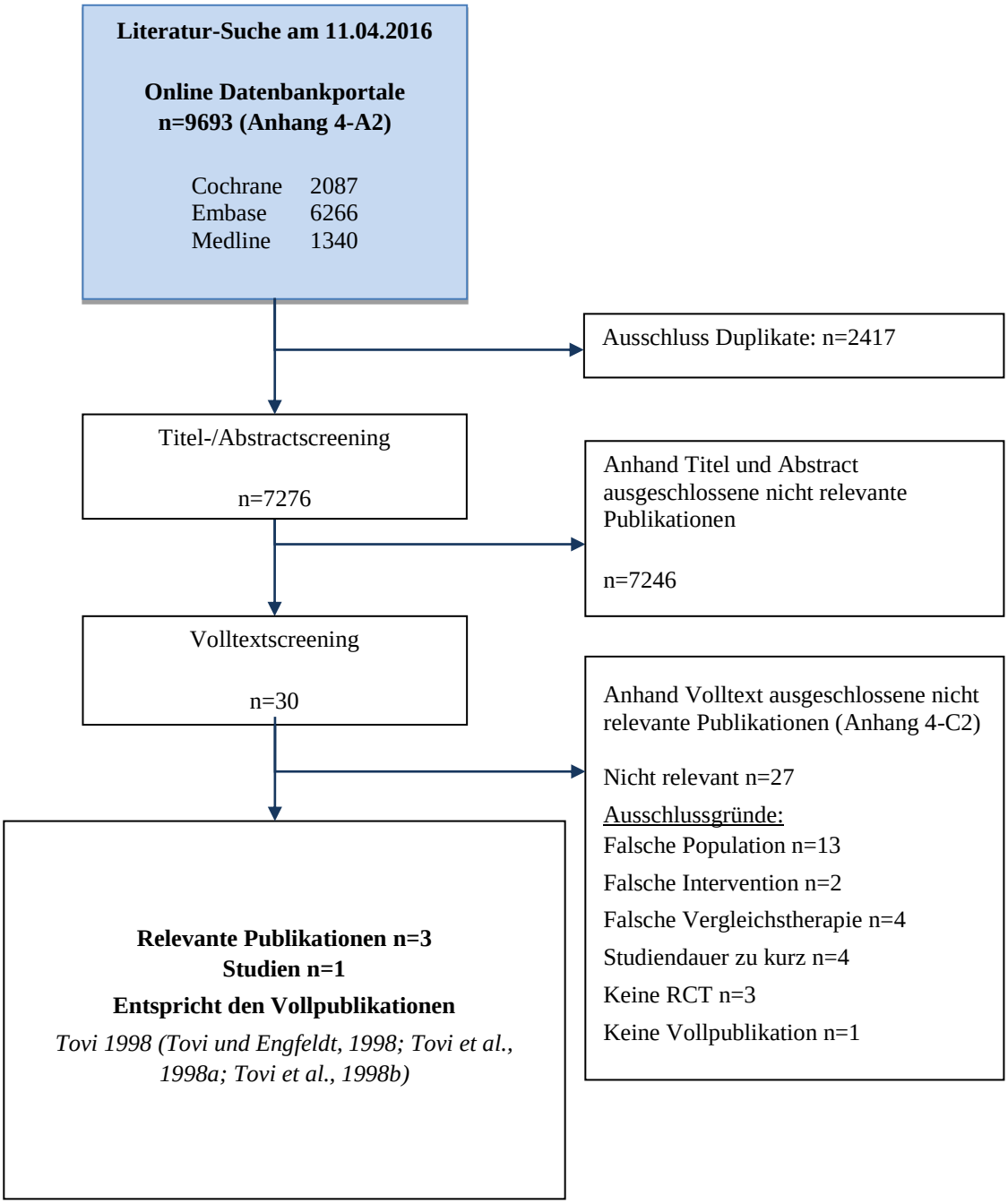


Abbildung 35: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-85) 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.

Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CV181040	clinicaltrials.gov [NCT00313313] (ClinicalTrials.gov, 2016a) WHO ICTRP [NCT00313313] (ICTRP Search Portal, 2016a)	ja	ja	abgeschlossen
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	clinicaltrials.gov [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016b) WHO ICTRP [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) EU-CTR [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016) PharmNet.Bund [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

In der Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche konnten zwei relevante Studie identifiziert werden: Studie CV181040 und Studie D1680C00003.

Die Recherche wurde am 04.04.2016 und 05.04.2016 durchgeführt.

Studienregistersuche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-88: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

In der Studienregistersuche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche konnte keine relevante Studie identifiziert werden.

Die Recherche wurde am 06.04.2016 und 13.04.2016 durchgeführt.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1 4.3.2.1.1.2, und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-89: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel						
CV181040	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2008)	ja clinicaltrials.gov [NCT00313313] (ClinicalTrials.gov, 2016a) WHO ICTRP [NCT00313313] (ICTRP Search Portal, 2016b)	ja (Chacra et al., 2009; Chacra et al., 2011)
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013)	ja clinicaltrials.gov [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016b) WHO ICTRP [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) EU-CTR [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016) PharmNet.Bund [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016)	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)
placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Tovi 1998	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Tovi und Engfeldt, 1998; Tovi et al., 1998a; Tovi et al., 1998b)

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

Auf Seite des zu bewertenden Arzneimittels wurde die Studie D1680C00003 in der Literaturrecherche und Studienregistersuche nach RCT für indirekte Vergleiche identifiziert. Diese Studie wird für den indirekten Vergleich jedoch nicht herangezogen, da in dieser Studie nur Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko eingeschlossen wurden, was für die Studie Tovi 1998, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert wurde, nicht zutrifft (Tovi und Engfeldt, 1998; Tovi et al., 1998a; Tovi et al., 1998b). Die Studien unterscheiden sich diesbezüglich in den Patientencharakteristika und daher erfolgt keine weitere Darstellung der Studie D1680C00003 in den folgenden Abschnitten.

In Studie CV181040 wurden Patienten mit Glibenclamid+Saxagliptin oder Glibenclamid+Placebo behandelt. In Studie Tovi 1998 erhielten die Patienten Insulin oder Glibenclamid bzw. Glipizid. Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zwar zurzeit keine Zulassung in Deutschland, doch im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus angesehen werden kann. Aufgrund der Vergleichbarkeit der in Studie Tovi 1998 verwendeten Sulfonylharnstoffe kann daher die Studie Tovi 1998 – mit Glipizid und Glimpepirid als Brückenkomparator – für einen adjustierten indirekten Vergleich mit der Studie CV181040 – mit Glibenclamid als Brückenkomparator – herangezogen werden (G-BA, 2013d).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-90: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durch-führung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CV181040	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckerwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können (HbA1c ≥7,5% und ≤10,0%) und die eine Behandlung mit einer submaximalen Dosis eines Sulfonylharnstoffes für mindestens 2 Monate benötigen	Glibenclamid+ Saxagliptin 2,5 mg (n=248) Glibenclamid+ Saxagliptin 5 mg (n=253) Glibenclamid+ Placebo (n=267)	Placebo-Lead-in-Phase: 4 Wochen Kurzzeitphase von 24 Wochen Langzeitphase von 52 Wochen	International 04 / 2006 – 09 / 2008	**Primärer Endpunkt:** Veränderung des HbA1c-Wertes (ausgehend vom Ausgangswert) **Weitere patientenrelevante Endpunkte:** Hypoglykämien Anteil an Probanden, die einen HbA1c-Wert <7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben Veränderung des Gewichtes Unerwünschte Ereignisse Kardiale Ereignisse
Tovi 1998	RCT, monozentrisch, parallel, aktivkontrolliert, offen	Ältere Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit zweimaliger erfolgloser oraler Antidiabetika-therapie, ohne Dekompensation, schlechter Blutzuckerkontrolle trotz hoher Sulfonylharnstoff-dosis	Insulin 0,53±0,27 Einheiten/kg (n=19[a]) vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid 7-10 mg oder Glipizid 10-15 mg) (n=16[b])	12 Monate	Schweden, Zeitraum nicht berichtet	**Primärer Endpunkt und weitere patientenrelevante Endpunkte:** Effekt der verbesserten Stoffwechselkontrolle auf das Wohlbefinden und die Symptome von älteren Patienten mit TypDiabetes mellitus und Insulintherapie Entdecken von Symptomen/ Anzeichen, die das Unwohlsein durch hohen Bluthochdruck und andere nicht altersbedingte

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 Durch-führung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Symptome verursachen und für den Beginn einer notwendigen Insulintherapie sprechen (Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe) Veränderung des HbA1c-Wertes über HPLC Technik, Blutzuckerwert, Gewicht und BMI Mikroalbuminurie Blutdruck, Achilles Reflex, Fußgeschwüre, Retinopathie Messungen jeweils zu Beginn, nach 6 und 12 Monaten Fragebogen zur Lebensqualität („Goteborg quality-of-life instrument“) alle 3 Monate (Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe)

a: In den Insulin-Arm wurden zunächst 22 Patienten eingeschlossen, drei Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen aufgrund von Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Tod
b: In den Sulfonylharnstoff-Arm wurden zunächst 18 Patienten eingeschlossen, zwei Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen aufgrund von Schlaganfall.
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
CV181040	Glibenclamid 2,5 mg (zusätzlich zu der offenen Gabe von Glibenclamid 7,5 mg) + Saxagliptin 2,5 mg oder 5 mg	Glibenclamid 2,5 mg (zusätzlich zu der offenen Gabe von Glibenclamid 7,5 mg) +Placebo	Lead-in-Phase: Einfachblinde Placebo-Gabe und (offene Gabe) von Glibenclamid 7,5 mg (Patienten mussten ihre aktuelle Einnahme von Sulfonylharnstoffen stoppen) Behandlung doppelblind (Double-dummy-Methode): Saxagliptin 2,5 / 5 mg+Glibenclamid versus Placebo+Glibenclamid (nach Woche 2 oder 4 konnte hochtitriert werden zu 15 mg) Kriterien für Hochtitrierung in Woche 2 und 4: MFPG (Mean Fasting Plasma Glucose) ≥100 mg/dL (5,5 mmol/L) oder MFWBG (Mean Fasting Whole Blood Glucose) ≥95 mg/dL (5,3 mmol/L) Im Fall einer Hypoglykämie konnte die offene Gabe von Glibenclamid auf 5 mg heruntertitriert werden. Patienten, die bestimmte glykämische Kriterien während der 24-wöchigen Behandlungsphase nicht erreichten, wurden mit bis zu 2500 mg Metformin zusätzlich als Notfallmedikation behandelt, danach darf Glibenclamid nicht mehr ab-/auftitriert werden. Patienten mussten aufgrund unzureichender Wirksamkeit die Studie abbrechen und konnten in die Langzeitphase zusätzlich mit open-label Metformin eintreten. Kriterien für Notfallmedikation: in Woche 4 und 6: MFPG >240 mg/dL oder MFWBG> 221 mg/dL bzw. in Woche 8 MFPG >220 mg/dL oder MFWBG >203 mg/dL bzw. in Woche 12, 16, 20 und 24 MFPG >200 mg/dL oder MFWBG >185 mg/dL Langzeitstudie: 52 Wochen Kriterien für Notfallmedikation: in Woche 30, 37 und 50 der HbA1c >8,0% war, oder in Woche 63 der HbA1c-Wert >7,5%

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Tovi 1998	Insulin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glipizid)	Insulin 0,53±0,27 Einheiten/kg vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid 7-10 mg oder Glipizid 10-15 mg) Anpassung bis Blutzuckerwert bei 6-12 mmol/L Vorbehandlung mit hohen Dosen Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glipizid) und Diät
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MFPG: Mean Fasting Plasma Glucose; MFWBG: Mean Fasting Whole Blood Glucose			

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für indirekte Vergleiche

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre) Mittelwert (SD)**	**Geschlecht w / m (%)**	**BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)**	**Gewicht (kg) Mittelwert (SD)**
CV181040					
Glibenclamid+Saxagliptin 2,5 mg	248	55,36 (9,58)	54,4 / 45,6	29,10 (4,50)	75,19 (14,44)
Glibenclamid+Saxagliptin 5 mg	253	54,85 (9,96)	56,5 / 43,5	29,19 (4,55)	76,22 (17,64)
Glibenclamid+Placebo	267	55,06 (10,69)	53,9 / 46,1	28,83 (4,74)	75,56 (17,35)
Tovi 1998					
Insulin	19[a]	73,4 (5,0)	57,9 / 42,1	26,3 (4,6)	72,9 (14,1)
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glipizid)	16[a]	77,3 (6,2)	56,3 / 43,8	28,3 (4,3)	78,3 (15,3)
a: Patienten, die die Studie abbrachen, wurden bei der Berechnung der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika nicht berücksichtigt BMI: Body Mass Index; m: männlich; SD: Standardabweichung; w: weiblich					

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für indirekte Vergleiche – Fortsetzung

Studie **Gruppe**	**N**	**HbA1c-Ausgangswert (%) Mittelwert (SD)**	**Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)**	**Anzahl der Studienabbrecher n (%)**	
CV181040				Nach 24 Wochen[a]	Nach 76 Wochen
Glibenclamid+Saxagliptin 2,5 mg	248	8,4 (0,9)	7,1 (5,9)	56 (22,6)	63 (25,4)
Glibenclamid+Saxagliptin 5 mg	253	8,5 (0,9)	6,8 (5,8)	58 (22,9)	66 (26,1)
Glibenclamid+Placebo	267	8,4 (0,9)	6,8 (5,7)	91 (34,1)	82 (30,7)
Tovi 1998				N[c]	
Insulin	19[b]	9,3 (1,4)	11,5 (6,9)	22	3 (13,6)
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glipizid)	16[b]	9,1 (1,2)	11,1 (6,7)	18	2 (11,1)

a: Patienten mit Notfallmedikation waren in der 24-Wochen-Analyse eine Teilmenge der Studienabbrecher. Patienten, die wegen mangelnder glykämischer Kontrolle die Notfallmedikation erhielten, konnten jedoch an der 76-Wochen-Verlängerungsphase teilnehmen.

b: Patienten, die die Studie abbrachen, wurden bei der Berechnung der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika nicht berücksichtigt

c: Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden.

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche – Fortsetzung

Studie **Gruppe**	**N**	**Glibenclamid-Dosis (mg) Mittelwert (SD)**		**Patienten mit Notfallmedikation n (%)**	
CV181040 - Studienpopulation		Nach 24 Wochen	Nach 76 Wochen	Nach 24 Wochen	Nach 76 Wochen
Glibenclamid+Saxagliptin 2,5 mg	248	7,4 (0,5)	7,3 (0,9)	42 (16,9)	149 (60,1)
Glibenclamid+Saxagliptin 5 mg	253	7,4 (0,6)	7,3 (0,8)	41 (16,2)	156 (61,7)
Glibenclamid+Placebo	267	14,6 (1,3)	15,7 (2,9)	78 (29,2)	179 (67,0)

SD: Standardabweichung

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.

Studienbeschreibung

Studie CV181040

Studienpopulation Studie CV181040

In der Studie CV181040 wurden erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die einen HbA1c-Wert zwischen 7,5% und 10,0% hatten, der mit einer submaximalen Dosis an Sulfonylharnstoff in einem Zeitraum von mindestens zwei Monaten nur unzureichend kontrolliert werden konnte. Alle Studienteilnehmer waren mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt. Die Patienten wurden mit 2,5 oder 5 mg Saxagliptin und Glibenclamid oder mit Placebo und Glibenclamid behandelt, wobei eine Anpassung der Glibenclamid-Einnahme vollzogen werden konnte.

Definition der Zielpopulation Studie CV181040

Die Studienpopulation entspricht der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Studie CV181040 werden daher im Folgenden die Daten der Studienpopulation dargestellt.

Charakterisierung der Ziel- bzw. Studienpopulation der Studie CV181040

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen Saxagliptin+Glibenclamid (2,5 bzw. 5 mg) und Placebo+Glibenclamid sind sich ähnlich. Das mittlere Alter betrug 55,36 bzw. 54,85 und 55,06 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 54,4% bzw. 56,5% und 53,9%. Auch für die mittleren BMI-Werte (29,10 kg/m², 29,19 kg/m² und 28,83 kg/m²), das mittlere Gewicht (75,19 kg, 76,22 kg und 75,56 kg), den HbA1c-Wert (8,4%, 8,5% und 8,4%) und die mittlere Krankheitsdauer (7,1; 6,8 und 6,8 Jahre) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil der Studienabbrecher war in den Saxagliptin-Behandlungsgruppen (22,6% und 22,9% nach 24 Wochen und 25,4% und 26,1% nach 76 Wochen) niedriger als in der Placebo-Gruppe (34,1% nach 24 Wochen und 30,7% nach 76 Wochen). Die niedrigere Rate der Studienabbrecher nach 76 im Vergleich zu 24 Wochen erklärt sich durch die Tatsache, dass in der 24-Wochen-Analyse alle Patienten, die die Notfallmedikation erhielten, als Studienabbrecher gewertet wurden. Diese Patienten konnten jedoch trotzdem an der Verlängerungsphase teilnahmen und wurden deshalb in der 76-Wochen-Analyse nicht als Studienabbrecher gewertet. Der Anteil der Patienten, die die Notallmedikation erhielten, betrug in den Saxagliptin-Behandlungsgruppen (16,9% und 16,2% nach 24 Wochen und 60,1% und 61,7% nach 76 Wochen). In der Placebo-Gruppe (29,2% nach 24 Wochen und 67,0% nach 76 Wochen).

Studie Tovi 1998

Studienpopulation Studie Tovi 1998

Bei der Studie von Tovi 1998 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, parallele, monozentrische, offene Studie aus Schweden. Bei der Patientenpopulation handelte es sich um Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, welche durch eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie ihren Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren konnten. Die Patienten wurden mit Insulin oder Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glipizid) behandelt. Das

primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Lebensqualität von älteren Typ-2-Diabetes-Patienten durch verbesserte glykämische Kontrolle.

Definition der Zielpopulation Studie Tovi 1998

Die Studienpopulation entspricht der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Studie Tovi 1998 werden daher im Folgenden die Daten der Studienpopulation dargestellt.

Charakterisierung der Ziel- bzw. Studienpopulation der Studie Tovi 1998

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen Insulin und Sulfonylharnstoff sind sich ähnlich. Bei den Patienten handelte es sich um ältere Personen (mittleres Alter 73,4 Jahre bzw. 77,3 Jahre) mit einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 11,5 Jahren bzw. 11,1 Jahren. In beiden Studienarmen wurden etwas mehr Frauen als Männer eingeschlossen (57,9% / 42,1% bzw. 56,3% / 43,8%). Der mittlere BMI der Patienten lag zu Beginn bei 26,3 kg/m^2 bzw. 28,3 kg/m^2 und das mittlere Gewicht lag bei 72,9 kg bzw. 78,3 kg. Der HbA1c-Ausgangswert lag bei 9,3% bzw. 9,1%. In dem Insulin-Arm gab es drei Studienabbrecher, in dem Sulfonylharnstoff-Arm gab es zwei Studienabbrecher.

Beim Vergleich der Charakteristika der ausgewerteten Patienten in der Studie CV181057 und in der Studie von Tovi 1998 wird deutlich, dass die Patienten aus der Studie von Tovi im Mittel älter sind, einen höheren HbA1c-Ausgangswert sowie eine längere Diabetesdauer aufweisen. Daher ist eine Heterogenität der Studien und damit auch der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der beiden Studienpopulationen entsprachen weitgehend den Charakteristika der mit dem IMS® Disease Analyzer ausgewerteten Patienten in Deutschland, die mit Sulfonylharnstoff und entweder einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitoren, SGLT-2-Inhibitoren, Glinide, Glitazone) oder Sulfonylharnstoff und Insulin[19] (Vergleichsarm (IMS-Daten), n=2618) bzw. mit Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (Behandlungsarm (IMS-Daten), n=136) behandelt wurden (IMS Health, 2016).

Im Vergleichsarm (IMS-Daten) (Sulfonylharnstoff+ein weiteres OAD oder Insulin+Sulfonylharnstoff) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 76,0 Jahre (SD: 10,9) alt, wogen durchschnittlich 84,6 kg (SD: 16,9; n=611) und hatten einen mittleren BMI von 30,1 kg/m^2 (SD: 5,4; n=554). Der Anteil der Frauen lag bei 49%. Insgesamt wurden 20,4% (n=535) der 2618 mit Sulphonylharnstoff+OAD / Insulin behandelten Patienten im

[19] Diese Population entspricht im größtmöglichen Umfang allen Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff alleine nicht ausreichend behandelt sind und daher Sulfonylharnstoff in Kombination mit einem weiteren OAD (außer Metformin) oder in Kombination mit Insulin erhalten. Diese ausgewählten Patienten entsprechen damit dem deutschen Versorgungskontext der Patienten, die potenziell für eine Therapie mit Saxagliptin in Frage kommen (siehe auch Modul 3B, Abschnitt 3.2.4).

beobachteten Zeitraum (1. Halbjahr 2014 vs. 2. Halbjahr 2014) auf diese Therapie umgestellt. Für 62,4% dieser Patienten (n=334) war der HbA1c-Wert dokumentiert. Vor der Umstellung wiesen die Patienten einen mittleren HbA1c von 62,6 mmol/mol (entspricht einem HbA1c von 7,9%; SD: 15,9 mmol/mol).

Im Behandlungsarm (IMS-Daten) (Sulfonylharnstoff+Saxagliptin) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 73,4 Jahre (SD: 10,0) alt, wogen durchschnittlich 86,4 kg (SD: 18,4; n=27) und hatten einen mittleren BMI von 30,5 kg/m^2 (SD: 5,5; n=26). Der Anteil der Frauen lag bei 46%. Insgesamt 30,9% (n=42) der 136 mit Sulfonylharnstoff+Saxagliptin behandelten Patienten wurden innerhalb des betrachteten Zeitraums auf diese Therapie umgestellt. Für 59,5% dieser Patienten (n=25) war der HbA1c-Wert dokumentiert. Vor der Umstellung hatten diese Patienten einen mittleren HbA1c von 51,8 mmol/mol (entspricht einem HbA1c von 6,9%; SD: 6,7 mmol/mol).

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 4.3.2.1.3.1.1 bis 4.3.2.1.3.1.4 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 zerebrovaskuläre 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 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 als Kriterium zur Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014), so dass der in Studie CV181040 untersuchte Anteil der Patienten, die unter der zu bewertenden Therapie gegenüber dem Komparator mindestens 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 eine hohe Messsicherheit. Dies entspricht der in den aktuellen Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (G-BA, 2013a) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013e) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämien, 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

ADA sowie der Endocrine Society angegebene Grenzwert von ≤70 mg/dL (EMA, 2012; Seaquist et al., 2013).

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). In der Studie CV181040 wurden bezüglich dieser Therapieziele die kardialen Ereignis im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (System Organ Class) erhoben. Der Endpunkt in der Studie CV181040 deckt damit weitgehend die im Versorgungsalltag relevanten makroangiopathischen und mikrovaskulären Folgekomplikationen ab.

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). Die untersuchte Gewichtsveränderung unter der zu bewertenden Therapie mit Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Sulfonylharnstoff±Insulin nimmt diese orientierenden Ziele der NVL auf.

Die Minimierung der 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.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotential 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 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CV181040	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tovi 1998	unklar[a]	nein	nein	nein	unklar[a]	ja	hoch
a: es liegt nur die Publikation der Studie vor, kein Studienbericht							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181040

In der Studie wurde eine Randomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive voice response system (IVRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg (76 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 Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Während der gesamten Studie konnte eine Notfallmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle gegeben werden (präspezifizierte Kriterien bzgl. des Nüchternblutzuckers). 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 Tovi 1998

Die Studie Tovi 1998 wurde als randomisierte Studie beschrieben, jedoch ist die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar. Es handelt sich um eine offene Studie, weder der Patient noch die behandelnde Person waren verblindet. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist unklar, da kein Studienbericht vorliegt. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der fehlenden Verblindung hoch eingeschätzt.

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 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Hypo-glykämien	Gewichts-veränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folge-komplika-tionen	Gesamt-mortalität	Kardiale Ereignisse
CV181040	ja	ja	ja	nein	nein[b]	ja
Tovi 1998	ja[a]	ja	nein	nein	nein	nein

a: Die Anzahl an Hypoglykämien während der Behandlungsphase wurden nur in einer Behandlungsgruppe berichtet. Aus diesem Grund kann für den Endpunkt Hypoglykämien kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

b: Mortalität wurde in dieser Studie nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse untersucht.

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche - Fortsetzung

Studie	Hyper-osmolare bzw. ketoazidotische Komata	Stationäre Behandlungen	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Ausmaß der Blutzucker-senkung (HbA1c)	Gemeinsame Betrachtung Hypo-glykämien und HbA1c
CV181040	nein	nein	nein	ja	ja
Tovi 1998	nein	nein	ja	ja	nein

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

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

Im Folgenden soll der indirekte Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin-Monotherapie) dargestellt werden. Dazu wurde eine Studie Tovi 1998 identifiziert. In den Publikationen von Tovi 1998 (Tovi und Engfeldt, 1998; Tovi et al., 1998a; Tovi et al., 1998b) wurde neben dem Ausmaß der Blutzuckerkontrolle auch die Gewichtsveränderung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität in Form des „Goteburg quality-of-life instrument“ berichtet. Da in der Studie CV181040 keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorhanden sind, kann kein indirekter Vergleich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt werden und somit werden auch die Ergebnisse für die Studie von Tovi nicht dargestellt. Die Anzahl an Patienten, die während

der Studie Hypoglykämien aufwiesen, wurde nur für einen Behandlungsarm in der Publikation von Tovi berichtet. Aus diesem Grund ist kein indirekter Vergleich der Hypoglykämien möglich. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse zur Studie von Tovi 1998 wurden primär einer Publikation (Tovi und Engfeldt, 1998) entnommen.

Für die Studie CV181040 wird im Folgenden nur der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Glibenclamid+Saxagliptin 5 mg und Glibenclamid+Placebo beschrieben, da dies der zugelassenen Dosis für die Studienpopulation entspricht. Die Patienten in der Glibenclamid+Saxagliptin 2,5 mg-Gruppe werden dargestellt, es wird aber nicht weiter auf diese Gruppe eingegangen.

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

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

4.3.2.1.3.1.1 Kardiale Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	SU+Saxagliptin	Insulin	Sulfonylharnstoff
1	CV181040	●		●
SU: Sulfonylharnstoffe				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es kann kein indirekter Vergleich von SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie dargestellt werden, da die kardialen Ereignisse nicht in den Publikationen von Tovi 1998 berichtet werden.

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von kardiale Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CV181040	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24 Wochen bzw. 76 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (System Organ Class)
Tovi 1998	Für diese Studie liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor

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 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiale Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181040	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181040

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt kardiale Ereignisse in der Studie ist niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA System Organ Class kardialer 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 bei behandelten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen hatten, erhoben. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für Studie CV181040 wird niedrig eingeschätzt.

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 4-101: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040)

Studie	**Gruppe 1**		**Gruppe 2**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
CV181040	**SU+Saxagliptin**		**SU+Placebo**				
24 Wochen	2,5 mg: 248	5 (2,0)	267	10 (3,7)	0,53 [0,18;1,57]	0,54 [0,19;1,55]	-0,02 [-0,05;0,01]
	5 mg: 253	10 (4,0)			1,06 [0,43;2,59]	1,06 [0,45;2,49]	0,00 [-0,03;0,04]
76 Wochen	2,5 mg: 248	14 (5,6)	267	15 (5,6)	1,01 [0,47;2,13]	1,00 [0,50;2,04]	0,00 [-0,04;0,04]
	5 mg: 253	15 (5,9)			1,06 [0,51;2,21]	1,06 [0,53;2,11]	0,00 [-0,04;0,04]

a: nicht adjustiert
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SU: Sulfonylharnstoffe

Studie CV181040

Bezüglich der kardialen Ereignisse zeigt sich in der Studie CV181040 sowohl nach 24 sowie nach 76 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die verfügbaren Vergleiche jeweils nur eine bzw. keine Studie vorliegt.

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.

Da für die Studie von Tovi 1998 keine Ergebnisse zu den kardialen Ereignissen vorliegen, kann kein indirekter Vergleich von SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie für diesen Endpunkt durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da kein indirekter Vergleich für kardiale Ereignisse durchgeführt werden konnte und damit keine Ergebnisse für den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, wird auf eine Diskussion der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.2 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – indirekte Vergleiche aus 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 4.3.2.1.3.1.2.1 und 4.3.2.1.3.1.2.2 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 4.3.2.1.3.1.2.3). Die Methodik, anhand welcher die gemeinsame Betrachtung vorgenommen wurde, kann Tabelle 4-5 entnommen werden.

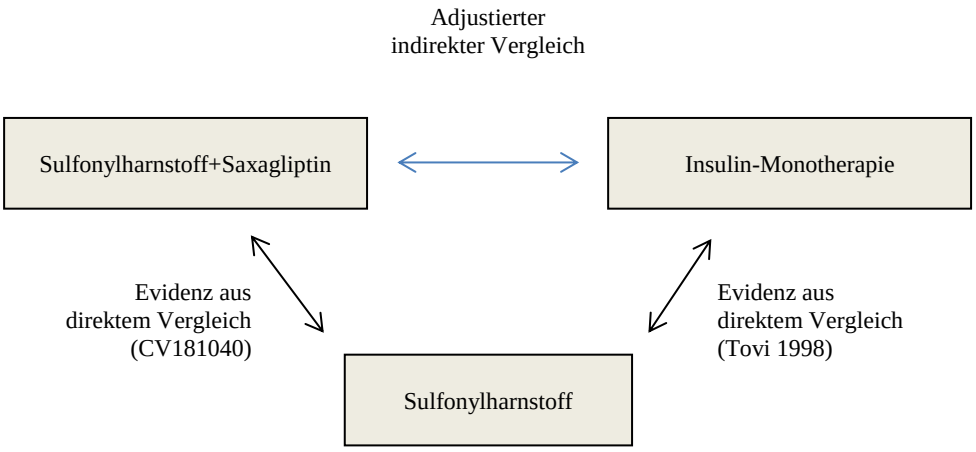
4.3.2.1.3.1.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	SU+Saxagliptin	Insulin	Sulfonylharnstoff
1	CV181040	●		●
1	Tovi 1998		●	●
SU: Sulfonylharnstoffe				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	**Operationalisierung**
CV181040	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 / 76 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 / 76 (LOCF) betrachtet) Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit abgebrochen haben oder ein Notfallmedikament bekommen haben.
Tovi 1998	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 26 und 52
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 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181040	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tovi 1998	hoch	nein	nein	unklar[a]	ja	hoch
a: Es liegt kein Studienbericht vor.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181040

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in dieser Studie anhand der Differenz der HbA1c-Werte in Woche 24 und Woche 76 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte mit einem Kovarianzanalyse-Modell (ANCOVA). Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Die Analyse basiert auf dem „Randomized Subjects Set“, der alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben und eine Messung danach hatten. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Bei Patienten mit Notfallmedikation wurde der letzte Wert vor ihrer Notfallmedikation verwendet. In der SU+Placebo-Gruppe gab es sowohl nach 24 als auch nach 76 Wochen mehr Studienabbrecher und mehr Patienten, die eine Notfallmedikation erhielten als in der SU+Saxagliptin-Gruppe (nach 76 Wochen haben 60,1% der SU+Saxagliptin und 67% der SU+Placebo-Gruppe die Studie abgebrochen). Daher wurde zusätzlich noch eine Analyse mit einem Repeated-Measurements-Modell vorgenommen. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für die Studie CV181040 wird auf Ebene des Endpunktes Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) niedrig eingeschätzt.

Studie Tovi 1998

In der Studie von Tovi 1998 waren die Patienten und behandelnden Personen nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. In der Insulin-Behandlungsgruppe wurden drei Patienten (13,6%) aus der Analyse ausgeschlossen, da sie die Studie vorzeitig abbrachen aufgrund von Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Tod. In der Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppe wurden zwei Patienten (11,1%) aus der Analyse ausgeschlossen, da sie die Studie aufgrund eines Schlaganfalls vorzeitig abbrachen. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung kann nicht abschließend beurteilt werden, da kein Studienbericht vorliegt. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für die Studie von Tovi 1998 wird hoch eingeschätzt.

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 4-105: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040, Tovi 1998)

Studie	**Gruppe 1**				**Gruppe 2**				**Behandlungs-unterschied (in %) MWD (SE) [95%-KI]**
	N	**Ausgangs-wert (in %) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in %) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert (in %) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in %) Mittelwert (SE)**	**Veränder-ung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	
CV181040	**SU+Saxagliptin**				**SU+Placebo**				
LOCF									
24 Wochen	2,5 mg: 248	8,36 (0,057)	7,84 (0,074)	-0,53 (0,059)	264	8,44 (0,055)	8,52 (0,077)	0,08 (0,057)	**-0,61 (0,082) [-0,77;-0,45]**
	5 mg: 250	8,48 (0,056)	7,84 (0,074)	-0,64 (0,059)					**-0,72 (0,082) [-0,88;-0,56]**
50 Wochen	5 mg: 250	8,48 (0,056)	8,14 (0,074)	-0,33 (0,060)	264	8,44 (0,055)	8,74 (0,071)	0,30 (0,058)	**-0,63 (0,083) [-0,79;-0,47]**
76 Wochen	2,5 mg: 246	8,36 (0,057)	8,27 (0,074)	-0,11 (0,060)	264	8,44 (0,055)	8,79 (0,067)	0,36 (0,055)	**-0,47 (0,084) [-0,63;-0,31]**
	5 mg: 250	8,48 (0,056)	8,27 (0,073)	-0,20 (0,060)					**-0,56 (0,083) [-0,72;-0,39]**
Repeated-Measurements									
24 Wochen	2,5 mg: nicht berichtet	8,36 (0,057)	nicht berichtet	-0,56 (0,057)	nicht berichtet	8,44 (0,055)	nicht berichtet	0,07 (0,058)	**-0,63 (0,082) [-0,79;-0,47]**
	5 mg: nicht berichtet	8,49 (0,057)	nicht berichtet	-0,67 (0,057)					**-0,75 (0,082) [-0,91;-0,59]**
76 Wochen	2,5 mg: nicht berichtet	8,36 (0,057)	nicht berichtet	0,11 (0,082)	nicht berichtet	8,44 (0,055)	nicht berichtet	0,69 (0,114)	**-0,59 (0,140) [-0,86;-0,31]**
	5 mg: nicht berichtet	8,49 (0,057)	nicht berichtet	0,03 (0,085)					**-0,67 (0,142) [-0,94;-0,39]**

	N	Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)	Endwert (in %) Mittelwert (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert (SE)	N	Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)	Endwert (in %) Mittelwert (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert (SE)	Behandlungsunterschied (in %) MWD (SE) [95%-KI]
Tovi 1998	**SU**				**Insulin**				
26 Wochen	16	9,1 (1,2[b])	nicht berichtet	-0,2 [-0,8;-0,4]	19	9,3 (1,4[b])	nicht berichtet	-2,0 [-2,7;-1,3]	**-1,80 (0,4703) [-2,72;-0,88][c]**
52 Wochen	16	9,1 (1,2[b])	nicht berichtet	0,3 [-0,4;09]	19	9,3 (1,4[b])	nicht berichtet	-2,0 [-2,8;-1,2]	**-2,30 (0,5102) [-3,30;-1,30][c]**

a: adjustierter Mittelwert

b: Standardabweichung (SD)

c: lokale Berechnung: Insulin vs. SU

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SU: Sulfonylharnstoffe

Studie CV181040

Die placebokontrollierte Studie zeigt den Vorteil von SU+Saxagliptin gegenüber SU+Placebo bei der Senkung des HbA1c-Wertes. In Woche 24 / 50 / 76 wird eine Reduzierung des HbA1c-Wertes um 0,64% / 0,33% / 0,20% bei der SU+Saxagliptin-Gruppe und eine Erhöhung um 0,08% / 0,30% / 0,36% bei SU+Placebo beobachtet. Der Unterschied zwischen den zwei Behandlungsgruppen gegenüber Placebo ist statistisch signifikant und klinisch relevant sowohl nach 24 als auch nach 50 Wochen. Nach 76 Wochen sind die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant und bei Patienten mit 5 mg Saxagliptin auch klinisch relevant. Die Repeated-Measurements-Analyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Studie Tovi 1998

In der Studie von Tovi 1998 gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen von 1,8% nach sechs Monaten und 2,3% nach zwölf Monaten bezüglich der HbA1c-Veränderung zu Gunsten der Insulin-Gruppe. Dort gab es eine durchschnittliche Senkung von 2,0% nach sechs Monaten und nach zwölf Monaten.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die verfügbaren Vergleiche jeweils nur eine Studie vorliegt.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Studienabbrüche (aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c)) oder die Einnahme der Notfallmedikation aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040)

Studie	**Gruppe 1**		**Gruppe 2**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
CV181040	**SU+Saxagliptin**		**SU+Placebo**				
24 Wochen	2,5 mg: 248	45 (18,1)	267	79 (29,6)	**0,53 [0,35;0,80]**	**0,61 [0,44;0,85]**	**-0,11 [-0,19;-0,04]**
	5 mg: 253	42 (16,6)			**0,47 [0,31;0,72]**	**0,56 [0,40;0,78]**	**-0,13 [-0,20;-0,06]**
76 Wochen	2,5 mg: 248	157 (63,3)	267	200 (74,9)	**0,58 [0,40;0,84]**	**0,85 [0,75;0,95]**	**-0,12 [-0,20;-0,04]**
	5 mg: 253	157 (62,1)			**0,55 [0,38;0,80]**	**0,83 [0,74;0,93]**	**-0,13 [-0,21;-0,05]**

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SU: Sulfonylharnstoffe

Studie CV181040

Die Behandlung mit SU+Saxagliptin ist bezogen auf die HbA1c-Reduktion in beiden Dosisgruppen nach 24 Wochen und nach 76 Wochen statistisch signifikant besser als die Behandlung mit SU+Placebo. Die Anzahl an Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle die Studie abbrachen oder ein Notfallmedikament einnahmen, ist in der SU+Placebo-Gruppe statistisch signifikant höher, als in den SU+Saxagliptin-Gruppen.

Für die Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle oder die Einnahme der Notfallmedikation kann kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da dieser Endpunkt in der Publikation von Tovi 1998 nicht berichtet wird.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die verfügbaren Vergleiche jeweils nur eine bzw. keine Studie vorliegt.

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.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT für indirekte Vergleiche

Woche	**Mittelwertdifferenz des direkten Vergleiches der Studie CV181040 nach 50 Wochen (SU+Saxagliptin vs. SU)**	**Mittelwertdifferenz des direkten Vergleiches (Insulin vs. SU)**	**Mittelwertdifferenz[a] (in %) des indirekten Vergleiches SU+Saxagliptin vs. Insulin [95%–KI]**
24 / 26 Wochen	-0,72 (0,082)	-1,80 (0,4703)	**1,08 [0,14;2,02]**
50 / 52 Wochen	-0,63 (0,083)	-2,30 (0,5102)	**1,67 [0,66;2,68]**

a: Lokale Berechnung; nicht adjustiert
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; SU: Sulfonylharnstoffe

Der indirekte Vergleich mit Studie CV181040 und der Studie von Tovi 1998 zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der SU+Saxagliptin-Behandlungsgruppe. Da der HbA1c-senkende Effekte von Antidiabetika u. a. stark vom HbA1c-Ausgangswert abhängt, muss das Ergebnis aber hinterfragt werden, da der durchschnittliche HbA1c-Ausgangswert in der Studie von Tovi 1998 höher war (9,1% in der SU-Gruppe und 9,3% in der Insulin-Gruppe) als der in der Studie CV181040 (8,48% in der SU+Saxagliptin-Gruppe und 8,44% in der SU+Placebo-Gruppe). Daher kann eine relevante Heterogenität der Studien und der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse zum Ausmaß der Blutzuckersenkung aus den direkten Vergleichen der Studie D1680C00003

(Studienpopulation und Zielpopulation) bestätigen darüber hinaus nicht das vorliegende Eregebnis des adjustierten indirekten Vergleichs.

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, wobei die Abwägung von Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (speziell Hypoglykämien, Gewichtszunahme) soll bei der Festlegung der individualisierten Therapieziele berücksichtigt werden. Der HbA1c ist zudem ein entscheidender Laborwert in der Verlaufskontrolle, da das Nicht-Erreichen des individuell definierten HbA1c-Ziels nach 3 bis 6 Monaten im Therapiealgorithmus der Trigger ist, der die jeweils indizierte Änderung der Behandlung auslöst.

In beiden 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 Empfehlungen der NVL wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Der durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Wert der Patienten der beiden Studien im Bereich von 8,4% bis 9,3% ist gegenüber dem HbA1c-Wert, der in deutschen Praxen behandelten Patienten bei Umstellung ihrer antidiabetischen Behandlung (IMS-Daten (n=334): 62,6 mmol/mol (SD: 15,9) entspricht einem HbA1c von 7,9%) etwas höher. Dennoch 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.

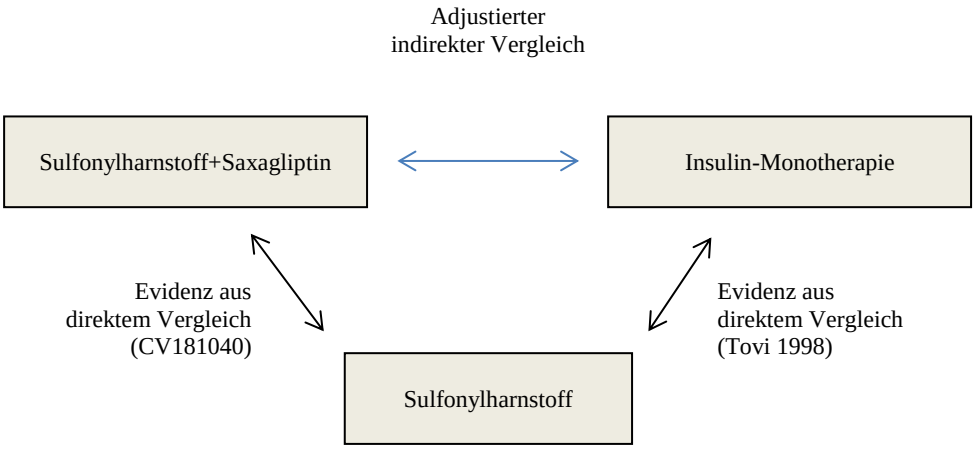
4.3.2.1.3.1.2.2 Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	SU+Saxagliptin	Insulin	Sulfonylharnstoff
1	CV181040	●		●
1	Tovi 1998		●	●
SU: Sulfonylharnstoffe				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	**Operationalisierung**
CV181040	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24 / 76 Wochen der Behandlungsphase (patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 24 / 76 Wochen (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) (bestätigte Hypoglykämien)
Tovi 1998	Anzahl der hypoglykämischen Symptome

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 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181040	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tovi 1998	hoch	nein	nein	unklar[a]	ja	hoch
a: Es liegt kein Studienbericht vor.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181040

Hypoglykämien wurden im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse auf einer speziellen Case Report Form (CRF)-Seite erhoben. Es wurden sowohl bestätigte (symptomatisch, Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) als auch patientenberichtete Hypoglykämien (anhand einer prädefinierten Liste von Preferred Terms, die eine Diagnose einer Hypoglykämie darstellt) berichtet. Der Endpunkt wurde mittels des „Treated Subjects Data Set“ ausgewertet, d. h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Kurzzeitphase wurden für die Auswertung der Hypoglykämien die Daten der Patienten vor der Notfallmedikation verwendet. Zusätzlich wurden auch die bestätigten Hypoglykämien mit den Patienten, die auch eine Notfallmedikation bekommen haben, ausgewertet. Auch in der Langzeitphase wurden die Daten der primären Analyse einschließlich der Patienten mit Notfallmedikation ausgewertet. Zusätzlich wurde auch die Analyse der Daten der Patienten ohne Notfallmedikation vorgenommen. Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene der Hypoglykämien niedrig eingeschätzt.

Studie Tovi 1998

In der Studie von Tovi 1998 waren die Patienten und behandelnden Personen nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. In der Insulin-Behandlungsgruppe wurden drei Patienten (13,6%) aus der Analyse ausgeschlossen, da sie die Studie vorzeitig abbrachen aufgrund von Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Tod. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung kann nicht abschließend beurteilt werden, da kein Studienbericht vorliegt. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für die Studie von Tovi 1998 wird hoch eingeschätzt.

Für die SU-Behandlungsgruppe der Studie von Tovi 1998 wurde die Anzahl an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie nicht berichtet. Aus diesem Grund kann kein indirekter Vergleich von SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie durchgeführt werden. Dennoch wird die Ergebnisse der Studie CV181040 und des Insulin-Arms der Studie Tovi 1998 dargestellt.

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040, Tovi 1998)

Studie	**Gruppe 1**		**Gruppe 2**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
CV181040	**SU+Saxagliptin**		**SU+Placebo**				
24 Wochen							
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie[b]	2,5 mg: 248	33 (13,3)	267	27 (10,1)	1,36 [0,79;2,34]	1,32 [0,82;2,12]	0,03 [-0,02;0,09]
	5 mg: 253	37 (14,6)			1,52 [0,90;2,58]	1,45 [0,91;2,30]	0,05 [-0,01;0,10]
76 Wochen							
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie[b]	2,5 mg: 248	40 (16,1)	267	32 (12,0)	1,41 [0,86;2,33]	1,35 [0,87;2,07]	0,04 [-0,02;0,10]
	5 mg: 253	46 (18,2)			**1,63 [1,00[d];2,66]**	1,52 [1,00[e];2,30]	**0,06 [0,00[f];0,12]**
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie[c]	2,5 mg: 248	60 (24,2)	267	55 (20,6)	1,23 [0,81;1,86]	1,17 [0,85;1,62]	0,04 [-0,04;0,11]
	5 mg: 253	58 (22,9)			1,15 [0,76;1,74]	1,11 [0,80;1,54]	0,02 [-0,05;0,09]
Tovi 1998	**SU**		**Insulin**				
52 Wochen	16	n.b.[g]	19	0 (0,0)[h]	Nicht berechenbar		

a: lokale Berchnung; nicht adjustiert

b: Daten ohne Patienten mit Notfallmedikation

c: Daten einschließlich der Patienten mit Nofallmedikation

d: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 1,00

e: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 1,00

f: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 0,00

g: In der Publikation von Tovi 1998 findet sich keine Angabe bezüglich der Anzahl an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, lediglich die mittlere Anzahl an Hypoglykämien wird berichtet.

h: In der Publikation von Tovi 1998 findet sich die Angabe, dass kein Patient in der Insulin-Gruppe eine Hypoglykämie hatte, jedoch wird gleichzeitig eine von Null abweichende Anzahl an mittleren Hypoglykämien angegeben.

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SU: Sulfonylharnstoffe

Tabelle 4-112: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040)

Studie	**Gruppe 1**		**Gruppe 2**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
CV181040	**SU+Saxagliptin**		**SU+Placebo**				
24 Wochen							
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie[b]	2,5 mg: 248	6 (2,4)	267	2 (0,7)	3,29 [0,66;16,43]	3,23 [0,66;15,85]	0,02 [-0,01;0,04]
	5 mg: 253	2 (0,8)			1,06 [0,15;7,55]	1,06 [0,15;7,44]	0,00 [-0,01;0,02]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie[c]	2,5 mg: 248	6 (2,4)	267	2 (0,7)	3,29 [0,66;16,43]	3,23 [0,66;15,85]	0,02 [-0,01;0,04]
	5 mg: 253	2 (0,8)			1,06 [0,15;7,55]	1,06 [0,15;7,44]	0,00 [-0,01;0,02]
76 Wochen							
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie[b]	2,5 mg: 248	8 (3,2)	267	5 (1,9)	1,75 [0,56;5,41]	1,72 [0,57;5,20]	0,01 [-0,01;0,04]
	5 mg: 253	4 (1,6)			0,84 [0,22;3,17]	0,84 [0,23;3,11]	0,00 [-0,03;0,02]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie[c]	2,5 mg: 248	13 (5,2)	267	9 (3,4)	1,59 [0,67;3,78]	1,56 [0,68;3,57]	0,02 [-0,02;0,05]
	5 mg: 253	8 (3,2)			0,94 [0,36;2,47]	0,94 [0,37;2,39]	0,00 [-0,03;0,03]

a: lokale Berechnung; nicht adjustiert
b: Daten ohne Patienten mit Notfallmedikation
c: Daten einschließlich der Patienten mit Nofallmedikation
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SU: Sulfonylharnstoffe

Studie CV181040

Nach 24 Wochen berichteten in der SU+Saxagliptin-Gruppe (ohne Patienten mit Notfallmedikation) 14,6% der Patienten Hypoglykämien, während in der SU+Placebo-Gruppe 10,1% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämie hatten. Nach 76 Wochen berichteten 22,9% der mit SU+Saxagliptin behandelten Patienten (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) eine Hypoglykämie, während in der SU+Placebo-Gruppe 20,6% der Patienten eine Hypoglykämie berichteten. Die Behandlungsunterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant. Nach 76 Wochen wurde ergänzend eine Analyse ohne Patienten mit Notfallmedikation durchgeführt. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SU+Saxagliptin.

Bestätigte Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) kamen nach 24 Wochen in der SU+Saxagliptin-Gruppe bei 0,8% der Patienten (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) vor. Nach 76 Wochen traten bei 3,2% der SU+Saxagliptin-Patienten (inklusive Patienten mit

Notfallmedikation) Hypoglykämien auf. In der SU+Placebo-Gruppe hatten 0,7% der Patienten nach 24 Wochen und 3,4% der Patienten (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) nach 76 Wochen bestätigte Hypoglykämien. Bei den symtomatischen bestätigten Hypoglykämien zeigen die Odds Ratio nach 24 Wochen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Studie Tovi 1998

Die Anzahl an Patienten, die während der Studie mindestens eine Hypoglykämie hatten, wurde in der Studie von Tovi 1998 nur für die Insulin-Gruppe berichtet. Somit ist der Behandlungsunterschied bezüglich der Hypoglykämien für die Studie von Tovi 1998 nicht berechenbar und es kann kein indirekter Vergleich der Hypoglykämien von SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie dargestellt werden.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die verfügbaren Vergleiche jeweils nur eine bzw. keine Studie vorliegt.

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.

Es kann kein indirekter Vergleich der Hypoglykämien von SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie durchgeführt werden, da die Anzahl an Patienten, die während der Studie mindestens eine Hypoglykämie aufwiesen, in der Studie von Tovi 1998 nur für die Insulin-Gruppe berichtet wurde.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da kein indirekter Vergleich für die Hypoglykämien durchgeführt werden konnte und damit keine Ergebnisse für den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, wird auf eine Diskussion der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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

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

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	SU+Saxagliptin	Insulin	Sulfonylharnstoff
1	CV181040	●		●
SU: Sulfonylharnstoffe				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es kann kein indirekter Vergleich von SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie bezüglich des Endpunktes gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien durchgeführt werden, da für die Studie von Tovi 1998 kein Ergebnis zu den Hypoglykämien vorliegt.

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
CV181040	Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung Anhand von Responder-Analysen: Anteil der Patienten („Responder“),, die einen Ausgangswert des HbA1c ≥7,0% aufweisen und einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 und Woche 76 erreicht haben (LOCF) Anteil der Patienten („Responder“),, die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 / 76 erreicht haben (LOCF)
Tovi 1998	Für diese Studie liegen keine Ergebnisse zu Hypoglykämien bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien vor.
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 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CV181040	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181040

Da für die Einzel-Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft werden.

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

Das Auftreten von Hypoglykämien kann nur unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) sinnvoll beurteilt werden. Deswegen wird im Folgenden der post hoc berechnete Anteil der Patienten, die die glykämische Response (HbA1c <6,5% / <7%) erreichten, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist, dargestellt (HbA1c <6,5%: Tabelle 4-116; HbA1c <7,0%: Tabelle 4-117).

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit einem HbA1c <6,5% zu Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040)

Studie	**Gruppe 1**		**Gruppe 2**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
CV181040	**SU+Saxagliptin**		**SU+Placebo**				
24 Wochen, 5 mg Saxagliptin	250	16 (6,4)	264	5 (1,9)	**3,54 [1,28;9,82]**	3,38 [1,26;9,09]	0,05 [0,01;0,08]
76 Wochen; 5 mg Saxagliptin	251	6 (2,4)	264	3 (1,1)	2,13 [0,53;8,61]	2,10 [0,53;8,32]	0,01 [-0,01;0,04]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung

ARR: absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SU: Sulfonylharnstoffe

Studie CV181040

Nach 24 Wochen hatten statistisch signifikant mehr Patienten in der SU+Saxagliptin-Gruppe einen HbA1c-Wert unter 6,5%, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist. Nach 76 Wochen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen nicht mehr statistisch signifikant.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit einem HbA1c <7% zu Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040)

Studie	**Gruppe 1**		**Gruppe 2**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
CV181040	**SU+Saxagliptin**		**SU+Placebo**				
24 Wochen, 5 mg Saxagliptin	247	43 (17,4)	258	14 (5,4)	**3,67 [1,95;6,91]**	3,21 [1,80;5,71]	0,12 [0,07;0,17]
76 Wochen; 5 mg Saxagliptin	247	18 (7,3)	258	7 (2,7)	**2,82 [1,16;6,87]**	2,69 [1,14;6,32]	0,05 [0,01;0,08]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung

ARR: absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SU: Sulfonylharnstoffe

Studie CV181040

Die Patienten der SU+Saxagliptin-Gruppe erreichten zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant häufiger einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist als Patienten in der SU+Placebo-Behandlungsgruppe.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die verfügbaren Vergleiche jeweils nur eine bzw. keine Studie vorliegt.

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.

Da für die Studie von Tovi 1998 keine Ergebnisse zu den Hypoglykämien vorliegen, kann kein indirekter Vergleich von SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da kein indirekter Vergleich bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien durchgeführt werden konnte und damit keine Ergebnisse für den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, wird auf eine Diskussion der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

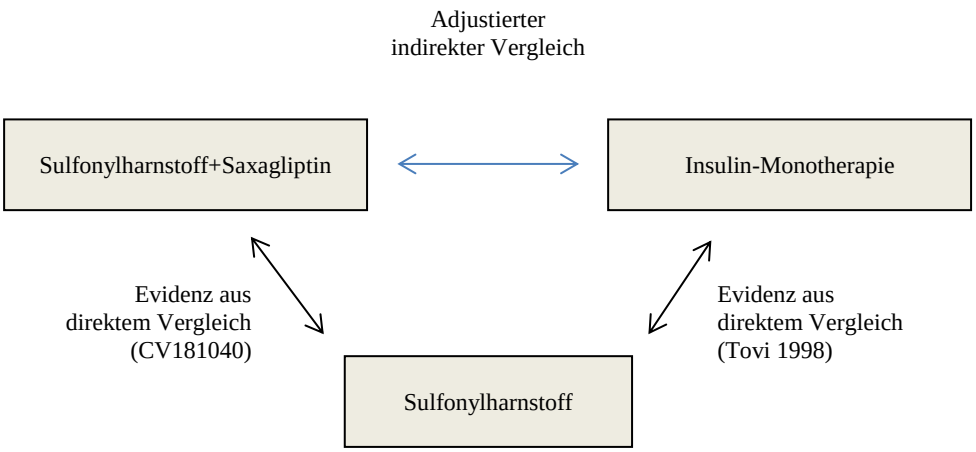
4.3.2.1.3.1.3 Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	SU+Saxagliptin	Insulin	Sulfonylharnstoff
1	CV181040	●		●
1	Tovi 1998		●	●
SU: Sulfonylharnstoffe				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
CV181040	Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 / 76 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 / 76 (LOCF) betrachtet). Zusätzlich wird eine Analyse mit beobachteten Werten (observed values) dargestellt.
Tovi 1998	Veränderung des Gewichts nach 6 und 12 Monaten
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 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CV181040	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tovi 1998	hoch	nein	nein	unklar[a]	ja	hoch
a: Es liegt kein Studienbericht vor.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181040

Eine Gewichtsveränderung war in der Studie ein Wirksamkeitsendpunkt und wurde anhand der Differenz des Körpergewichts in Woche 24 und Woche 76 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Die Adjustierung erfolgte nur in Woche 24 bezüglich des Ausgangswertes. Die Analyse basiert auf dem „Randomized Subjects Set“, der alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben und eine Messung danach hatten, einschließt. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Bei Patienten mit Notfallmedikation wurde der letzte Wert vor ihrer Notfallmedikation verwendet. Es gab mehr Studienabbrecher sowie mehr Patienten mit Notfallmedikation in der SU+Placebo-Gruppe als in der SU+Saxagliptin-Gruppe sowohl nach 24 als auch nach 76 Wochen (nach 76 Wochen haben 60,1% der SU+Saxagliptin und 67% der SU+Placebo-Gruppe die Studie abgebrochen). Daher wurde zusätzlich eine Analyse mit beobachteten Werten vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für Studie CV181040 wird niedrig eingeschätzt.

Studie Tovi 1998

In der Studie von Tovi 1998 waren die Patienten und behandelnden Personen nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. In der Insulin-Behandlungsgruppe wurden drei Patienten (13,6%) aus der Analyse ausgeschlossen, da sie die Studie vorzeitig abbrachen aufgrund von Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Tod. In der SU-Behandlungsgruppe wurden zwei Patienten (11,1%) aus der Analyse ausgeschlossen, da sie die Studie aufgrund eines Schlaganfalls vorzeitig abbrachen. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung kann nicht abschließend beurteilt werden, da kein Studienbericht vorliegt. Es ergaben sich keine

sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für die Studie von Tovi 1998 wird hoch eingeschätzt.

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 4-121: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040, Tovi 1998)

Studie	**Gruppe 1**				**Gruppe 2**				**Behandlungs-unterschied (in kg) MWD (SE) [95%-KI]**
	N	**Ausgangs-wert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in kg) Mittelwert[a] (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in kg) Mittelwert[a] (SE)**	
CV181040	**SU+Saxagliptin**				**SU+Placebo**				
LOCF									
24 Wochen	2,5 mg: 247	75,1 (0,92)	75,9 (0,93)	0,7 (0,14)	265	75,6 (1,07)	76,0 (1,09)	0,3 (0,13)	**0,4 (0,19) [0,0;0,8]** SMD [95%-KI][b]: **0,19 [0,01;0,36]**
	5 mg: 253	76,2 (1,11)	77,0 (1,10)	0,8 (0,13)					**0,5 (0,19) [0,1;0,8]** SMD [95%-KI][b]: **0,24 [0,07;0,41]**
50 Wochen	5 mg: 253	76,2 (1,11)	77,1 (1,11)	0,9 (0,15)	265	75,6 (1,07)	75,9 (1,09)	0,3(0,14)	**0,60 (0,2052) [0,20;1,00]** SMD [95%-KI][b]: **0,26 [0,08;0,43]**
76 Wochen	2,5 mg: 247	75,1 (0,92)	75,9 (0,93)	0,8 (0,15)	265	75,6 (1,07)	75,9 (1,09)	0,3 (0,15)	**0,50 (0,2121) [0,08;0,92][b]** SMD [95%-KI][b]: **0,21 [0,03;0,38]**
	5 mg: 253	76,2 (1,11)	77,2 (1,12)	1,0 (0,15)					**0,70 (0,2121) [0,28;1,12][b]** SMD [95%-KI][b]: **0,29 [0,12;0,46]**

Studie	**Gruppe 1**				**Gruppe 2**				**Behandlungs-unterschied (in kg) MWD (SE) [95%-KI]**
	N	**Ausgangs-wert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in kg) Mittelwert[a] (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in kg) Mittelwert[a] (SE)**	
Observed values									
24 Wochen	2,5 mg: 191	74,9 (1,06)	75,7 (1,08)	0,8 (0,16)	178	74,2 (1,11)	74,7 (1,15)	0,5 (0,18)	0,30 (0,2408) [-0,17;0,77][b]
	5 mg: 196	75,9 (1,18)	76,8 (1,16)	0,9 (0,16)					0,40 (0,2408) [-0,07;0,87][b]
76 Wochen	2,5 mg: 61	78,3 (2,14)	78,6 (2,10)	0,3 (0,42)	27	75,8 (2,31)	75,5 (2,23)	-0,4 (0,55)	0,70 (0,6920) [-0,66;2,06][b]
	5 mg: 57	78,6 (2,55)	80,0 (2,62)	1,4 (0,48)					**1,80 (0,7300) [0,37;3,23][b]** SMD [95%-KI][b]: **0,52 [0,06;0,99]**
	N	**Ausgangs-wert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in kg) Mittelwert[a] [95%-KI]**	**N**	**Ausgangs-wert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in kg) Mittelwert[a] [95%-KI]**	**Behandlungs-unterschied (in kg) MWD (SE) [95%-KI]**
Tovi 1998	**SU**				**Insulin**				
26 Wochen	16	78,3 (15,3[c])	n.b.	-1,2 [-2,3;-0,1]	19	72,9 (14,1[c])	n.b.	2,0 [0,4;3,5]	3,20 (0,9697) [1,30;5,10][c] SMD [95%-KI][b]: **1,06 [0,34;1,77]**
52 Wochen	16	78,3 (15,3[c])	n.b.	-1,9 [-3,4;-0,5]	19	72,9 (14,1[c])	n.b.	2,9 [1,0;4,7]	**4,80 (1,0817) [2,68;6,92][b]** SMD [95%-KI][b]: **1,29 [0,55;2,03]**

Studie	**Gruppe 1**				**Gruppe 2**				**Behandlungs-unterschied (in kg) MWD (SE) [95%-KI]**
	N	**Ausgangs-wert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in kg) Mittelwert[a] (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in kg) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in kg) Mittelwert[a] (SE)**	

a: adjustierter Mittelwert

b: nicht adjustiert, lokale Berechnung

c: Standardabweichung (SD)

KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berichtet; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SU: Sulfonylharnstoffe

Studie CV181040

Die Studie CV181040 zeigte nach 24 sowie nach 76 Wochen eine statistisch signifikant jedoch nicht klinisch relevant höhere Gewichtszunahme in der SU+Saxagliptin-Gruppe als in der SU+Placebo-Gruppe, wobei die Gewichtszunahme in beiden Behandlungsoptionen gering war (bis 1,0 kg nach 76 Wochen in der SU+Saxagliptin-Gruppe und 0,3 kg nach 76 Wochen in der SU+Placebo-Gruppe).

Bei der Analyse der beobachteten Werte (Observed values) lag nach 24 Wochen kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Allerdings konnte nach 76 Wochen ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen der Gruppe mit SU+Saxagliptin und der Gruppe mit SU+Placebo zuungunsten von SU+Saxagliptin beobachtet werden.

Studie Tovi 1998

In der Studie von Tovi 1998 nahmen die Patienten der Insulin-Gruppe zwar durchschnittlich 2,0 kg nach 24 Wochen und 2,9 kg nach 52 Wochen zu und in der SU-Gruppe durchschnittlich 1,2 kg nach 24 Wochen und 1,9 kg nach 52 Wochen ab. Die Behandlungsunterschiede sind statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten der SU-Gruppe.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die verfügbaren Vergleiche jeweils nur eine Studie vorliegt.

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.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT für indirekte Vergleiche

Woche	Studie CV181040 nach 50 Wochen (SU+Saxagliptin vs. SU)	Studie Tovi 1998 (Insulin vs. SU)	Indirekter Vergleich[a] (SU+Saxagliptin vs. Insulin)
24 / 26 Wochen	MWD [95%–KI]: **0,50 [0,1;0,8]** SMD [95%–KI]: **0,24 [0,07;0,41]**	MWD [95%–KI]: **3,20 [1,30;5,10]** SMD [95%–KI]: **1,06 [0,34;1,77]**	MWD [95%–KI]: **-2,70 [-4,64;-0,76]** SMD [95%–KI]: **-0,82 [-1,55;-0,09]**
50 / 52 Wochen	MWD [95%–KI]: **0,60 [0,20;1,00]** SMD [95%–KI]: **0,26 [0,08;0,43]**	MWD [95%–KI]: **4,80 [2,68;6,92]** SMD [95%–KI]: **1,29 [0,55;2,03]**	MWD [95%–KI]: **-4,20 [-6,36;-2,04]** SMD [95%–KI]: **-1,03 [-1,79;-0,27]**

a: Lokale Berechnung; nicht adjustiert
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SU: Sulfonylharnstoffe

Der indirekte Vergleich von SU+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie zeigt nach 24 / 26 Wochen einen statistisch signifikanten jedoch nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von SU+Saxagliptin und nach 50 / 52 Wochen ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von SU+Saxagliptin.

Die Ergebnisse der Reponder-Analysen zur Gewichtsveränderung aus den direkten Vergleichen der Studie D1680C00003 (Studienpopulation und ZP zVT) bestätigen das vorliegende Eregbnis des adjustierten indirekten Vergleichs.

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/m^2 und eine Reduktion um mehr als 10% für Patienten mit einem höheren BMI. Der durchschnittliche BMI von im Mittel zwischen 26,3und 29,19 kg/m² der Patienten in den Studien CV181040 und Tovi 1998 ist somit vergleichbar mit dem durchschnittlichen BMI von 30,1 kg/m^2 (n=554) 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% haben einen BMI unter 25 kg/m² (Hagen et al., 2011). Vor allem für übergewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus spielt die Gewichtsreduktion

eine mindestens genauso wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzsolt et al., 2010; Deutsche Adipositas Gesellschaft, 2014).

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.

4.3.2.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	SU+Saxagliptin	Insulin	Sulfonylharnstoff
1	CV181040	●		●
SU: Sulfonylharnstoffe				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es kann kein indirekter Vergleich von SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie dargestellt werden, da die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht in den Publikationen von Tovi 1998 berichtet wurden.

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 unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CV181040	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
Tovi 1998	Für diese Studie liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor

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 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181040	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181040

Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß Good Clinical Practice (GCP) Standards. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Treated Subjects Data Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. In der Kurzzeitphase wurden die unerwünschten Ereignisse mit den Daten vor Erhalt der Notfallmedikation ausgewertet. Sensitivitätsanalysen wurden mit den Daten einschließlich der Patienten mit Notfallmedikation durchgeführt. In der Langzeitphase erfolgte für die primäre Analyse die Auswertung der Daten einschließlich der Patienten mit Notfallmedikation. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie CV181040 ist niedrig.

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

Tabelle 4-126: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (CV181040)

Studie	**Gruppe 1**		**Gruppe 2**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
CV181040	**SU+Saxagliptin**		**SU+Placebo**				
Gesamtrate UE							
24 Wochen[b]	2,5 mg: 248	186 (75,0)	267	205 (76,8)	0,91 [0,61;1,36]	0,98 [0,89;1,08]	-0,02 [-0,09;0,06]
	5 mg: 253	183 (72,3)			0,79 [0,53;1,17]	0,94 [0,85;1,04]	-0,04 [-0,12;0,03]
24 Wochen[c]	2,5 mg: 248	190 (76,6)	267	212 (79,4)	0,85 [0,56;1,29]	0,96 [0,88;1,06]	-0,03 [-0,10;0,04]
	5 mg: 253	185 (73,1)			0,71 [0,47;1,06]	0,92 [0,84;1,01]	-0,06 [-0,14;0,01]
76 Wochen[c]	2,5 mg: 248	212 (85,5)	267	237 (88,8)	0,75 [0,44;1,25]	0,96 [0,90;1,03]	-0,03 [-0,09;0,03]
	5 mg: 253	215 (85,0)			0,72 [0,43;1,20]	0,96 [0,90;1,02]	-0,04 [-0,10;0,02]
Gesamtrate SUE							
24 Wochen[b]	2,5 mg: 248	4 (1,6)	267	6 (2,2)	0,71 [0,2;2,56]	0,72 [0,20;2,51]	-0,01 [-0,03;0,02]
	5 mg: 253	6 (2,4)			1,06 [0,34;3,32]	1,06 [0,34;3,23]	0,00 [-0,02;0,03]
24 Wochen[c]	2,5 mg: 248	4 (1,6)	267	7 (2,6)	0,61 [0,18;2,11]	0,62 [0,18;2,08]	-0,01 [-0,03;0,01]
	5 mg: 253	6 (2,4)			0,90 [0,30;2,72]	0,90 [0,31;2,66]	0,00 [-0,03;0,02]
76 Wochen[c]	2,5 mg: 248	18 (7,3)	267	23 (8,6)	0,83 [0,44;1,58]	0,84 [0,47;1,52]	-0,01 [-0,06;0,03]
	5 mg: 253	12 (4,6)			0,53 [0,26;1,09]	0,55 [0,28;1,08]	-0,04 [-0,08;0,00]

Studie	Gruppe 1		Gruppe 2		Behandlungseffekt[a]		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
Studienabbruch aufgrund UE							
24 Wochen[b]	2,5 mg: 248	3 (1,2)	267	4 (1,5)	0,81 [0,18;3,63]	0,81 [0,18;3,57]	0,00 [-0,02;0,02]
	5 mg: 253	8 (3,2)			2,15 [0,64;7,22]	2,11 [0,64;6,92]	0,02 [-0,01;0,04]
24 Wochen[c]	2,5 mg: 248	4 (1,6)	267	4 (1,5)	1,08 [0,27;4,36]	1,08 [0,27;4,26]	0,00 [-0,02;0,02]
	5 mg: 253	7 (2,8)			1,87 [0,54;6,47]	1,85 [0,55; 6,23]	0,01 [-0,01;0,04]
76 Wochen[c]	2,5 mg: 248	15 (6,0)	267	12 (4,5)	1,37 [0,63;2,98]	1,35 [0,64; 2,82]	0,02 [-0,02;0,05]
	5 mg: 253	16 (6,3)			1,43 [0,66;3,10]	1,41 [0,68; 2,92]	0,02 [-0,02;0,06]

a: nicht adjustiert
b: Daten ohne Patienten mit Notfallmedikation
c: Daten inklusive der Patienten mit Notfallmedikation
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SU: Sulfonylharnstoffe; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Studie CV181040

In der Studie CV181040 zeigt sich hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowohl nach 24 sowie nach 76 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die verfügbaren Vergleiche jeweils nur eine bzw. keine Studie vorliegt.

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.

Da für die Studie von Tovi 1998 keine Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen vorliegen, kann kein indirekter Vergleich von SU+Saxagliptin vs. Insulin-Monotherapie für diesen Endpunkt durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da kein indirekter Vergleich für unerwünschte Ereignisse durchgeführt werden konnte und damit keine Ergebnisse für den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, wird auf eine Diskussion der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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.***

Es konnten keine Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche vorgelegt werden, da für die im indirekten Vergleich verwendete Studie für die Vergleichstherapie (Tovi 1998) nicht ausreichend Daten zur Durchführung von aussagekräftigen Subgruppenanalysen zur Verfügung standen.

Für die Studie CV181040 werden dennoch für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt

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

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

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 Stadien eingeteilt werden (Kerner und Brückel, 2012):

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

- Andere Diabetestypen
- Gestationsdiabetes

Da die in der Studie CV181040 betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe „Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht sinnvoll.

Ländereffekte werden nicht dargestellt, da keine Daten diesbezüglich für die Studie CV181040 vorliegen.

Die nachfolgenden Subgruppen-Analysen basieren auf der LOCF-Methode. Nach 24 Wochen wurden die Analysen mit den Daten ohne Patienten mit Notfallmedikation vorgenommen, nach 76 Wochen wurden die Daten inklusive der Patienten, die eine Notfallmedikation erhielten, in die Analyse mit eingeschlossen. Bei den Sicherheitsendpunkten (Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse und kardiale Ereignisse) wurden zu beiden Zeitpunkten die Daten inklusive der Patienten mit Notfallmedikation berücksichtigt. Des Weiteren wurde in den Subgruppen nur die Saxagliptin-Dosierung von 5 mg (nicht mehr die Dosierung von 2,5 mg) berücksichtigt.

Da nur eine Studie für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels zur Verfügung steht, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.2.1.3.2.1 Kardiale Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Studie Endpunkt	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und…**	
	Geschlecht (männlich / weiblich)	**Alter (<65 Jahre / ≤65 Jahre)**
CV181040		
Kardiale Ereignisse		
24 Wochen	0,31	0,05*
76 Wochen	0,37	0,16*

a: lokale Berechnung
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)

Kardiale Ereignisse

Für den Endpunkt kardiale Ereignisse liegen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (24 und 76 Wochen) vor.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für kardiale Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Studie Endpunkt	**Gruppe 1**		**Gruppe 2**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**
CV181040	**SU+Saxagliptin**		**SU+Placebo**		
Kardiale Ereignisse					
24 Wochen					
Alter					
<65 Jahre	211	9 (4,3)	215	4 (1,9)	2,33 [0,71;7,68]
≥65 Jahre	42	1 (2,4)	52	6 (11,5)	0,19 [0,02;1,62]
76 Wochen					
Alter					
<65 Jahre	211	12 (5,7)	215	8 (3,7)	1,55 [0,62;3,86]
≥65 Jahre	42	3 (7,1)	52	7 (13,5)	0,49 [0,12;2,04]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SU: Sulfonylharnstoffe					

Kardiale Ereignisse

Sowohl nach 24 Wochen als auch nach 76 Wochen zeigen sich für die Subgruppenanalyse nach Alter keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Damit liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

4.3.2.1.3.2.2 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-129: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Studie **Endpunkt**	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und…**	
	Geschlecht (männlich / weiblich)	**Alter (<65 Jahre / ≤65 Jahre)**
CV181040		
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), LOCF		
24 Wochen	0,9560[a]	0,5930[a]
76 Wochen	0,0580[a]*	0,5347[a]
Studienabbrüche (aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle) oder die Einnahme der Notfallmedikation		
24 Wochen	0,51[b]	0,55[b]
76 Wochen	0,39[b]	0,33[b]

a: Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell
b: lokale Berechnung; nicht adjustiert
* 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 (HbA1c)

Einen Hinweis auf Effektmodifikation ergibt sich hinsichtlich des Endpunktes Ausmaß der Blutzuckerkontrolle durch das Geschlecht nach 76 Wochen.

Studienabbrüche (aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle) oder die Einnahme der Notfallmedikation

Es ergeben sich keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle oder der Einnahme von Notfallmedikation.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Endpunkt Studie	**Gruppe 1**			**Gruppe 2**			**Behandlungs-unterschied**
	N	**MW[a]**	**SE**	**N**	**MW[a]**	**SE**	**MWD (SE) [95%-KI]**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), LOCF							
CV181040	**SU+Saxagliptin**			**SU+Placebo**			
76 Wochen							
Geschlecht							
männlich	5 mg: 108	-0,32	0,09	121	0,13	0,085	**-0,45 (0,124) [-0,69;-0,21]**
weiblich	5 mg: 142	-0,10	0,078	143	0,55	0,078	**-0,65 (0,111) [-0,87;-0,44]**

a: bezgl. 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; SU: Sulfonylharnstoffe

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Für männliche und weibliche Patienten gibt es jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied hinsichtlich der Blutzuckersenkung zugunsten von SU+Saxagliptin. Für Frauen ist dieser Effekt klinisch relevant, für Männer ist er nicht klinisch relevant. Da die Interaktion quantitativ ist, ergibt sich keine Änderung in der Gesamtinterpretation des Ergebnisses.

4.3.2.1.3.2.2.2 Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-131: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Studie Endpunkt	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und…**	
	Geschlecht (männlich / weiblich)	**Alter (<65 Jahre / ≤65 Jahre)**
CV181040		
Patientenberichtete Hypoglykämien		
24 Wochen	0,46	0,51
76 Wochen	0,30	0,66
Bestätigte Hypoglykämien		
24 Wochen	0,41	0,43
76 Wochen	0,52	0,71

a: lokale Berechnung
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)

Patientenberichtete und bestätigte Hypoglykämien

Es ergeben sich keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien und bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien.

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

Tabelle 4-132: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien– indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Studie **Endpunkt**	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und…**	
	Geschlecht (männlich / weiblich)	**Alter (<65 Jahre / ≤65 Jahre)**
CV181040		
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben		
24 Wochen	0,56	0,68
76 Wochen	0,53	0,51
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben		
24 Wochen	0,56	0,99
76 Wochen	0,92	0,40

a: lokale Berechnung
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Es ergeben sich keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen bezüglich des Anteils an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% bzw. unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben.

4.3.2.1.3.2.3 Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-133: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Studie Endpunkt	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und…**	
	Geschlecht (männlich / weiblich)	**Alter (<65 Jahre / ≤65 Jahre)**
CV181040		
Gewichtsveränderung		
24 Wochen	0,5534	0,3494
76 Wochen	0,4474	0,0806*

a: Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
ANCOVA: Analysis of covariance

Gewichtsveränderung

Einen Hinweis auf Effektmodifikation ergibt sich hinsichtlich des Endpunktes Gewichtveränderung durch das Alter nach 76 Wochen.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Endpunkt Studie	**Gruppe 1**			**Gruppe 2**			**Behandlungs-unterschied**
	N	**MW[a]**	**SE**	**N**	**MW[a]**	**SE**	**MWD (SE) [95%-KI]**
Gewichtsveränderung							
CV181040	**SU+Saxagliptin**			**SU+Placebo**			
76 Wochen							
Alter							
<65 Jahre	5 mg: 211	1,0	0,166	213	0,43	0,165	**0,57 (0,234) [0,11;1,03]** SMD [95%-KI][b]: **0,24 [0,05;0,43]**
≥65 Jahre	5 mg: 42	0,84	0,373	52	-0,31	0,334	**1,15 (0,500) [0,17;2,13]** SMD [95%-KI][b]: **0,47 [0,06;0,89]**

a: bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert
b: lokale Berechnung, nicht adjustiert
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler; SU: Sulfonylharnstoffe

Gewichtsveränderung

Für jüngere Patienten (<65 Jahre) und ältere Patienten (≥65 Jahre) gibt es jeweils einen statistisch signifikanten jedoch nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied hinsichtlich der Gewichtsveränderung zugunsten von SU+Placebo. Die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

4.3.2.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-135: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Studie Endpunkt	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und…	
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 Jahre / ≤65 Jahre)
CV181040		
Gesamtrate UE		
24 Wochen	0,68	0,14*
76 Wochen	0,18*	0,56
Gesamtrate SUE		
24 Wochen	0,62	0,29
76 Wochen	0,82	0,89
Studienabbruch aufgrund UE		
24 Wochen	0,43	0,32
76 Wochen	0,21	0,04**

a: lokale Berechnung
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Gesamtrate UE

Für den Endpunkt Gesamtrate UE gibt es einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (nach 24 Wochen) und durch das Geschlecht (nach 76 Wochen).

Gesamtrate SUE

Für den Endpunkt Gesamtrate SUE ergeben sich keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Studienabbruch aufgrund UE

Für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund UE gibt es einen Beleg für Effektmodifikation durch das Alter (nach 76 Wochen).

Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT (CV181040)

Studie Endpunkt	**Gruppe 1**		**Gruppe 2**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**
CV181040	**SU+Saxagliptin**		**SU+Placebo**		
Gesamtrate UE					
24 Wochen					
Alter					
<65 Jahre	211	153 (72,5)	215	160 (74,4)	0,91 [0,59;1,39]
≥65 Jahre	42	30 (71,4)	52	45 (86,5)	0,39 [0,14;1,10]
76 Wochen					
Geschlecht					
männlich	110	92 (83,6)	123	103 (83,7)	0,99 [0,49;1,99]
weiblich	143	123 (86,0)	144	134 (93,1)	0,46 [0,21;1,02]
Studienabbruch aufgrund UE					
76 Wochen					
Alter					
<65 Jahre	211	8 (3,8)	215	10 (4,7)	0,81 [0,31;2,09]
≥65 Jahre	42	8 (19,0)	52	2 (3,8)	**5,88 [1,18;29,42]**
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SU: Sulfonylharnstoffe; UE: unerwünschtes Ereignis					

Gesamtrate UE

Für die Subgruppen nach Alter (nach 24 Wochen) und Geschlecht (nach 76 Wochen) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher sind die Effektmodifikationen nicht fazitrelevant.

Studienabbruch aufgrund UE

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SU+Saxagliptin bezüglich der Studienabbrüche aufgrund UE. Für jüngere Patienten (<65 Jahre) liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. Deshalb ist hier von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen.

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 4-137: 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 4-138: 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 4-139: 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 4-140: 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.

4.3.2.3.3.2 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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Saxagliptin wurde zusätzlich, zur Unterstützung der Ergebnisse aus dem direkten Vergleich der Studie D1680C00003, ein indirekter Vergleich herangezogen. Für den indirekten Vergleich stand auf Seite des zu bewertenden Arzneimittels die Studie CV181040, eine Zulassungsstudie der Phase-III, zur Verfügung. Sie verglich SU+Saxagliptin versus SU+Placebo. Auf Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Studie von Tovi 1998 herangezogen, die Sulfonylharnstoff versus Insulin-Monotherapie verglich.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 betrachteten Endpunkte für die Studien CV181040 und Tovi 1998 zusammengefasst, sowie die Ergebnisse des indirekten Vergleichs dargestellt. Für die Endpunkte kardiale Ereignisse, Hypoglykämien, gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da für diese Endpunkte keine Ergebnisse aus der Studie Tovi 1998 vorliegen.

Kardiale Ereignisse

Studie CV181040

Beim Auftreten von kardialen Ereignissen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 1,06 [0,43;2,59] und nach 76 Wochen: 1,06 [0,51;2,21]).

Es zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen in den Subgruppenanalysen bezüglich der kardialen Ereignisse.

Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie CV181040

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich sowohl nach 24 als auch nach 76 Wochen (LOCF) statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen SU+Saxagliptin und SU+Placebo (MWD [95%-KI] zugunsten von SU+Saxagliptin nach 24 Wochen -0,72% [-0,88;-0,56] und nach 76 Wochen -0,56% [-0,72;-0,39]). Die Analyse mit dem Repeated-Measurements-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse. Die unterstützende Wirksamkeitsmessung (Anteil von Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle abgebrochen haben oder eine Notfallmedikation, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle verabreicht wurde, bekommen haben) ergab in der SU+Saxagliptin-Gruppen gegenüber der SU+Placebo-Gruppe nach 24 und 76 Wochen statistisch signifikant geringere Raten (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 0,47 [0,31;0,72] und nach 76 Wochen 0,55 [0,38;0,80]).

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

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

Studie Tovi 1998

In der Studie von Tovi 1998 gibt es sowohl nach 26 Wochen als auch nach 52 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin (MWD [95%-KI] nach 26 Wochen -1,80 [-2,72;-0,88] und nach 52 Wochen -2,30 [-3,30;-1,30]).

Indirekter Vergleich

Der indirekte Vergleich bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle mit der Studie CV181040 und der Studie von Tovi 1998 zeigt sowohl nach 24 / 26 als auch nach 50 / 52 Wochen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der SU+Saxagliptin-Behandlungsgruppe (MWD [95%-KI]: nach 24 / 26 Wochen: 1,08 [0,14;2,02] und nach 50 / 52 Wochen: 1,67 [0,66;2,68]). Da der HbA1c-senkenden Effekte von Antidiabetika u. a. stark vom HbA1c-Ausgangswert abhängt, muss das Ergebnis aber hinterfragt werden, da der durchschnittliche HbA1c-Ausgangswert insbesondere in der Studie von Tovi 1998 höher war (9,1% in der SU-Gruppe und 9,3% in der Insulin-Gruppe) als der in der Studie CV181040 (8,48% in der SU+Saxagliptin-Gruppe und 8,44% in der SU+Placebo-Gruppe).

Hypoglykämien

Studie CV181040

Nach 24 Wochen (exklusive Patienten mit Notfallmedikation) und nach 76 Wochen (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) zeigen sich hinsichtlich der patientenberichteten Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede (24 Wochen: OR [95%-KI]:

1,52 [0,90;2,58], 76 Wochen: 1,15 [0,76;1,74]). Nach 76 Wochen (exklusive Patienten mit Notfallmedikation) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SU+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 1,63 [1,00;2,66]).

Bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich nach 24 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (inklusive Patienten mit Notfallmedikation und exklusive Patienten mit Notfallmedikation: OR [95%-KI]: 1,06 [0,15;7,55]). Zu Woche 76 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (exklusive Patienten mit Notfallmedikation: OR [95%-KI]: 0,84 [0,22;3,17] und inklusive Patienten mit Notfallmedikation OR [95%-KI]: 0,94 [0,36;2,47]).

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie Tovi 1998

In der Studie von Tovi 1998 traten in der Insulin-Gruppe während der Behandlung keine Hypoglykämien auf. Die Anzahl an Patienten, die während der Studie mindestens eine Hypoglykämie hatten, wurde allerdings nicht für die SU-Gruppe berichtet. Aus diesem Grund kann für die Hypoglykämien kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie CV181040

Für das Erreichen des HbA1c-Werts (<6,5% / <7%) ohne das Auftreten von Hypoglykämien ergeben sich folgende Ergebnisse: nach 24 Wochen haben statistisch signifikant mehr Patienten in der SU+Saxagliptin-Gruppe einen HbA1c-Wert unter 6,5%, ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI]: 3,54 [1,28;9,82]). Nach 76 Wochen ist dieser Unterschied nicht mehr statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 2,13 [0,53;8,61]). Bezüglich der Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7% ohne Hypoglykämien gibt es sowohl nach 24 als auch nach 76 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SU+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 3,67 [1,95;6,91] / 2,82 [1,16;6,87]).

Gewichtsveränderung

Studie CV181040

Bezüglich der Gewichtsveränderung (LOCF) gibt es sowohl nach 24 als auch nach 76 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von SU+Saxagliptin (MWD in kg [95%-KI] nach 24 Wochen: 0,5 [0,1;0,8] und nach 76 Wochen: 0,70 [0,28;1,12]). Die Analyse mit den Observed values zeigt hingegen lediglich nach 76 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von SU+Saxagliptin (MWD in kg [95%-KI]: 1,80 [0,73;3,23]).

Bezüglich der Gewichtsveränderung zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie Tovi 1998

In der Studie von Tovi zeigt sich sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Gewichtsveränderung zuungunsten von Insulin (MWD [95%-KI]: nach 26 Wochen 3,90 [2,36;5,44] und nach 52 Wochen 4,80 [2,68;6,92]).

Indirekter Vergleich

Der indirekte Vergleich SU+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie zeigt sowohl nach 24 / 26 Wochen als auch nach 50 / 52 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SU+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: nach 24 / 26 Wochen -2,70 [-4,64;-0,76] und nach 50 / 52 Wochen -4,20 [-6,36;-2,04]). Zu Woche 50 / 52 ist das Ergebnis klinisch relevant, zu Woche 24 / 26 ist das Ergebnis nicht klinisch relevant.

Unerwünschte Ereignisse

Studie CV181040

Zusammenfassend zeigt sich im Vergleich SU+Saxagliptin versus SU+Placebo keine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,79 [0,53;1,17] nach 24 Wochen (exklusive Patienten mit Notfallmedikation), 0,71 [0,47;1,06] nach 24 Wochen (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) und 0,72 [0,43;1,20] nach 76 Wochen (inklusive Patienten mit Notfallmedikation)), keine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,06 [0,34;3,32] nach 24 Wochen (exklusive Patienten mit Notfallmedikation), 0,90 [0,30;2,72] nach 24 Wochen (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) und 0,53 [0,26;1,09] nach 76 Wochen (inklusive Patienten mit Notfallmedikation)) und keine statistisch signifikant erhöhte Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR 95%-KI]: 2,15 [0,64;7,22] nach 24 Wochen (exklusive Patienten mit Notfallmedikation), 1,87 [0,54;6,47] nach 24 Wochen (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) und 1,43 [0,66;3,10] nach 76 Wochen (inklusive Patienten mit Notfallmedikation)).

Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In die Zusatznutzenbewertung von Onglyza® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus einem

Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie, wurden ein direkter und ein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 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.

Direkter Vergleich

Für den direkten Vergleich wurde die Studie D1680C00003 eingeschlossen. Diese ist eine randomisierte, kontrollierte Studie und entspricht demnach der Evidenzstufe Ib. 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 (Standard of Care, SOC) sowohl bezüglich Diabetes als auch kardiovaskuläre Erkrankungen erlaubt.

Um einen Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie zeigen zu können, wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Dabei wurden in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥50 und <60 mL/min, d. h. deren Onglyza®-Dosierung aufgrund einer Nierenfunktionsstörung nicht der Fachinformation entsprechen, wurden ausgeschlossen (AstraZeneca, 2015). Als Annäherung an eine direkte Randomisierung der Patienten im Vergleichsarm zu Insulin±Sulfonylharnstoff wurden zusätzlich die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu Placebo innerhalb von drei Monaten, im Rahmen der SOC-Behandlung, zusätzlich zu Sulfonylharnstoff Insulin erhielten oder mit einer Insulin-Monotherapie behandelt wurden (Zielpopulation zVT). Im Interventionsarm wurden die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu Saxagliptin mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC), mit Ausnahme von Insulin, behandelt wurden. Durch die unterschiedliche Selektion in den beiden Behandlungsarmen bleibt die Randomisierung nicht erhalten, was zu einer unausgeglichenen 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.

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.

Für alle diskutierten Endpunkte der Studie D1680C00003 können deswegen, im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse, Aussagen gemacht werden, die als Anhaltspunkt gewertet werden.

Adjustierter indirekter Vergleich

Zudem wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Sulfonylharnstoff+Saxaglitpin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin-Monotherapie) durchgeführt.

Die Studie CV10140 vergleicht Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Placebo+Sulfonylharnstoff. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie und entspricht demnach Evidenzstufe Ib. Nach Prüfung aller möglichen Verzerrungsaspekte ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide, wiesen in den Studien ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial auf und stellen, wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Um eine gleichwertige Beweissicherheit auch für die Nachweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erzielen, wurden für die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls nur RCT gesucht.

Für Insulin als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine RCT identifiziert (Tovi 1998). In die Studie wurden ältere Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit zweimaliger erfolgloser oraler Antidiabetikatherapie, ohne Dekompensation und schlechter Blutzuckerkontrolle trotz

hoher Sulfonylharnstoffdosis eingeschlossen. Aufgrund der geringen Fallzahl und des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden.

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

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 Anwendungsgebietes betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Onglyza® als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff 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 einem Sulfonylharnstoff allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint (AstraZeneca, 2015).

Therapeutischer Bedarf

Gemäß evidenzbasierten Therapieleitlinien wird bei den Patienten, die ihren Blutzucker unter Sulfonylharnstoff als Monotherapie nicht mehr ausreichend kontrollieren können, nach dem Therapiealgorithmus der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin eine Therapie mit Insulin alleine oder eine Zweifachkombination empfohlen. Als Kombinationspartner werden DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), GLP-1-Rezeptoragonisten (Glucagon-like peptide-1), Glukosidasehemmer, Insulin (häufig Verzögerungsinsulin), SGLT—2-Inhibitoren 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, Glinide) bewirken eine Gewichtszunahme und das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Neben weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren trägt das metabolische Syndrom bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wesentlich zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009). Unter diesem Gesichtspunkt sollte eine gewichtsteigernde Behandlung nach Möglichkeit vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich günstig, etwa DPP-4-Inhibitoren (Matthaei et al., 2009). 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).

Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetes-Patienten, die bei unzureichender glykämischer Kontrolle unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie als Add-on-Therapie zu Sulfonylharnstoff den Blutzucker effektiv senken können, ohne 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). Die vorliegenden Ergebnisse der Langzeitsicherheitsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) zeigen, dass Saxagliptin kein substanzeigenes kardiovaskuläres Risiko birgt und bestätigen nachweislich die generelle Sicherheit von Saxagliptin.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Saxagliptin (Onglyza®) als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff verabreicht. Sulfonylharnstoffe gehören zu den beta-zytotrop wirkende OAD und stimulieren die Sekretion von Insulin durch Hemmung der Adenosintriphosphat (ATP)-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Beta-Zellen des Pankreas (Zimmerman, 1997; Matthaei et al., 2009). Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Sulfonylharnstoff und Saxagliptin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zur Sulfonylharnstoff-Monotherapie führen (AstraZeneca, 2015).

Zusatznutzen von Onglyza® als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie)

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, dargestellt und im Zusammenhang mit Ergebnissen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Hypoglykämien, interpretiert. Hierfür wurde auch der kombinierte Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Werts <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 Sulfonylharnstoff+Saxagliptin bzw. Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie behandelt wurden. Patienten, die eine Kreatinin-Clearance ≥50 mL/min und <60 mL/min aufwiesen, wurden ausgeschlossen, da diese Patienten in der Studie D1680C00003 mit einer nicht empfohlenen Saxagliptin-Dosierung von 5 mg behandelt wurden (AstraZeneca, 2015). Patienten, die Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoff aufwiesen, wurden ebenfalls aus der Analyse für Studie D1680C00003 ausgeschlossen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet Ergebnisse aus einem direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Studie D1680C00003) sowie Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich (Studie CV181040 und Tovi 1998) zur Verfügung.

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 herangezogen, um die Befristungsgründe der ersten, positiven Bewertung zu adressieren und auszuräumen sowie den vom G-BA zugesprochenen Zusatznutzen für Onglyza® 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 Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Patienten, die eine Kreatinin-Clearance ≥50 mL/min und <60 mL/min aufwiesen, wurden ausgeschlossen, da diese Patienten in der Studie mit einer nicht empfohlenen Saxagliptin-Dosierung von 5 mg behandelt wurden (AstraZeneca, 2015). Patienten, die Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoff aufwiesen, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen. Im Interventionsarm wurden die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu Saxagliptin mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC), mit Ausnahme von Insulin, behandelt wurden. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Insulin mit oder ohne Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff ein Vergleich zwischen Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (als Teil einer SOC-Behandlung) und Placebo+Insulin±Sulfonylharnstoff (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen DPP-4-Inhibitor beinhaltete). Aufgrund der methodischen Limitationen des nicht-randomisierten Vergleichs werden diese Endpunkte jedoch nur eingeschränkt in die Gesamtabwägung des Zusatznutzenausmaßes einbezogen.

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 Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie. Unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen lässt diese Analyse deshalb die Beurteilung des Zusatznuztens von Onglyza® in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff im Vergleich gegenüber Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie zu. Dem Verzerrungspotenzial dieses nicht-randomisierten Vergleichs wurde Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet wurden. Die auf diesem Vergleich basierenden Endpunktergebnisse wurden nur eingeschränkt in die Gesamtabwägung des Zusatznutzenausmaßes mit einbezogen.

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.

Die Ergebnisse für den adjustierten indirekten Vergleich beziehen sich jeweils auf die Zielpopulation und werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff herangezogen. Die Studie CV181040 verglich Saxagliptin+Glibenclamid mit Placebo+Glibenclamid und die Studie Tovi 1998 verglich Insulin mit einem der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glipizid. Anhand dieser beiden Studien ist daher ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Sulfonylharnstoff möglich. Aufgrund der geringen Fallzahl und des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden.

Betrachtung der Gesamtmortalität

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

Sowohl in der Studienpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) als auch in der Zielpopulation zVT zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtmortalität.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Die Gesamtmortalität wurde nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Gesamtbeurteilung der Gesamtmortalität

Eine Verlängerung des Lebens ist für den Patienten der wichtigste Parameter überhaupt und herausragendes Therapieziel jeder medizinischen Behandlung. Onglyza® verändert die Gesamtmortalität im Vergleich zur Standardtherapie nicht. Die Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin kein substanzeigenes Risiko bezüglich der Gesamtmortalität birgt und bestätigen die Sicherheit von Onglyza®. Daraus ergibt sich für die Gesamtmortalität durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine statistisch signifikante Veränderung der Lebensdauer, so dass sich für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® ableiten lässt.

Betrachtung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität

Typ-2-Diabetes-Patienten 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 Begleiterkrankungen zu berücksichtigen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

In ihrer Richtlinie zur Durchführung von Studien im Bereich Diabetes mellitus (EMA, 2012) weist die EMA darauf hin, dass neue Antidiabetika vorzugsweise einen positiven oder neutralen Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Gewicht, Blutdruck und

Lipidwerte haben sollten. Um den Einfluss der Behandlung auf das kardiovaskuläre Risiko aus den klinischen Studien beurteilen zu können, sollten auch Patienten mit besonderem 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 (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" (FDA, 2008b) fordert die FDA Maßnahmen, die bereits in den Zulassungsstudien die Erfassung eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos ermöglicht. Dazu sollte 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 Revaskularisierung 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 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 Hinweise auf ein (inakzeptables) kardiovaskuläres Risiko gesehen werden, wird keine Zulassung erteilt und / 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-Studienprogamms nicht mehr möglich. Die Studie D1680C00003 wurde daher nach der Zulassung von Saxagliptin entsprechend den Auflagen der FDA durchgeführt, um die kardio- und zerebrovaskulären Risiken einer Behandlung mit Saxagliptin abzubilden.

Die Studie D1680C00003 erfüllt die von der europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörde 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.

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

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 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkts für die beiden Behandlungsarme.

Für die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod und nicht tödlicher Myokardinfarkt ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Die Betrachtung des Endpunktes alle Myokardinfarkte liefert keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die nicht tödlichen Schlaganfälle und alle Schlaganfälle ist das HR aufgrund fehlender Ereignisse in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe nicht berechenbar.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Kardiale Ereignisse wurden lediglich im Rahmen der Studie CV181040 als Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24 Wochen bzw. 76 Wochen erhoben. Beim Auftreten kardialer Ereignisse ergeben sich in der Studie CV181040 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Da die kardialen Ereignisse nur in Studie CV181040 erhoben wurden, konnte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Gesamtbeurteilung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität bzw. kardiale Ereignisse

Die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Onglyza® verändert die kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Standardtherapie nicht. Die Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin kein substanzeigenes, kardiovaskuläres Risiko birgt und bestätigen die kardiovaskuläre Sicherheit von Onglyza®. Daraus ergibt sich für die kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Veränderung des Risikos für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, so dass sich für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® ableiten lässt.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Zur Prävention von Folgekomplikationen des Typ-2-Diabetes mellitus empfiehlt die aktuelle NVL, unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele 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). Kann dieser Zielwert unter einer Kombinationstherapie mit OAD oder OAD und GLP-1-Agonisten nicht erreicht werden, wird die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

In der großen klinischen Studie UKPDS wurde gezeigt, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1% das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37% und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16% verringert (Stratton et al., 2000). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar.

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

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.

Trotz der im Studienprotokoll geforderten optimalen Blutzucker-Einstellung wurde bei Patienten, die Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant 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. Allerdings relativieren Zusatzanalysen dieses Resultat, welches überdies nicht relevant für die Ableitung eines Zusatznutzens ist. Die erhöhte Anzahl an Hypoglykämien ist im Interventionsarm bei mit Sulfonylharnstoff vorbehandelten Patienten aufgetreten, d.h. ursächlich für dieses Ergebnis ist nur eine Teilpopulation der SOC-Gruppe. Die Ergebnisse der zusätzlichen Auswertungen sprechen daher gegen einen substanzeigenen Effekt von Saxagliptin.

Darüber hinaus erreichten in der Studienpopulation statistisch signifikant mehr Patienten unter Saxagliptin+SOC einen HbA1c-Wert unter 7,5%, ohne dass Hypoglykämien auftraten.

Die in der Studienpopulation beobachteten Unterschiede sowohl bei der Blutzucker-Kontrolle als auch bei den Hypoglykämien stellten sich in der Zielpopulation zVT nicht dar. In der Zielpopulation zVT zeigt sich bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Der indirekte Vergleich bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle mit der Studie CV181040 und der Studie von Tovi 1998 zeigt sowohl nach 24 / 26 als auch nach 50 / 52 Wochen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der SU+Saxagliptin-Behandlungsgruppe. Da der HbA1c-senkende Effekte von Antidiabetika u. a. stark vom HbA1c-Ausgangswert abhängt, muss das Ergebnis jedoch hinterfragt werden, da der durchschnittliche HbA1c-Ausgangswert insbesondere in der Studie von Tovi 1998 höher war (9,1% in der Sulfonylharnstoff-Gruppe und 9,3% in der Insulin-Gruppe) als der in der Studie CV181040 (8,48% in der SU+Saxagliptin-Gruppe und 8,44% in der SU+Placebo-Gruppe).

In der Studie von Tovi 1998 wurde die Anzahl an Patienten, die während der Studie mindestens eine Hypoglykämie hatten, nicht für die Sulfonylharnstoff-Gruppe berichtet. Aus diesem Grund konnte bezüglich der Hypoglykämien kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Eine gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien ist daher nur für die Studie CV181040 möglich. Für das Erreichen des HbA1c-Werts (<6,5% / <7%) ohne das Auftreten von Hypoglykämien ergeben sich folgende Ergebnisse: nach 24 Wochen haben statistisch signifikant mehr Patienten in der SU+Saxagliptin-Gruppe einen HbA1c-Wert unter 6,5% ohne Hypoglykämien. Nach 76 Wochen ist dieser Unterschied nicht mehr statistisch signifikant. Bezüglich der Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7% ohne Hypoglykämien gibt es sowohl nach 24 als auch nach 76 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SU+Saxagliptin.

Gesamtbeurteilung der Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Insgesamt lässt sich für die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® ableiten.

Betrachtung der stationären Behandlungen

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigte hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von 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 Behandlungsgruppen 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, 2015).

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).

Bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen in der Zielpopulation zVT statistisch signifikant zugunsten von SU+Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 0,12 [0,02;0,59]).

Die Zielpopulation zVT zeigt für die stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz und aufgrund koronarer Revaskularisation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Zielpopulation zVT traten bezüglich der stationären Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris und den stationären Behandlungen aufgrund von Hypoglykämie keine Ereignisse bei den mit Placebo+Insulin±SU+SOC behandelten Patienten auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet

werden kann. In der Zielpopulation zVT zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Dauer der stationären Aufenthalte.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Die stationären Behandlungen wurden nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Gesamtbeurteilung der stationären Behandlungen

Typ-2-Diabetes-Patienten werden in Deutschland sowohl ambulant als auch stationär wegen symptomatischen Ereignissen wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen des Typ-2-Diabetes mellitus versorgt. Da eine stationäre Behandlung von den Patienten als eine Belastung wahrgenommen wird, ist eine Verringerung der Anzahl von stationären Behandlungen (bedingt durch Ereignisse wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen) erstrebenswert.

Die Vermeidung von stationären Behandlungen durch die Verringerung der Anzahl an hospitalisierten Patienten durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff stellt damit eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Daraus ergibt sich für den Endpunkt stationäre Behandlungen durch die Therapie mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Onglyza®.

Betrachtung der weiteren Folgekomplikationen

Neben der bereits berichteten erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität treten bei Typ-2-Diabetes-Patienten 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.

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

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.

In der Zielpopulation zVT der Studie D168C00003 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten und der Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation und

Laserbehandlung der Netzhaut traten in der Placebo+Insulin±SU+SOC-Gruppe der Zielpopulation zVT keine Ereignisse auf, weshalb eine Berechnung des Hazard Ratios nicht möglich ist.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Die weiteren Folgekomplikationen wurden nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Gesamtbeurteilung der weiteren Folgekomplikationen

Insgesamt lässt sich für die weiteren Folgekomplikationen durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® 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 Syndrom[20], dessen zentraler 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 Insulinresistenz, Lipidprofil oder 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 (Porzsolt et al., 2010).

Veränderungen des Körpergewichts können sich auch auf den psychischen Zustand der Patienten positiv auswirken. Die Studie 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

[20] 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 mellitus.

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.

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 D1680C00003 (direkter Vergleich)

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigte sich zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC hinsichtlich der Gewichtsreduktion ≥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.

Die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtszunahme (≥5%) sowie bezüglich der Gewichtsreduktion (≥5%) zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Der indirekte Vergleich SU+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie zeigt für die Änderung des Körpergewichts sowohl nach 24 / 26 Wochen als auch nach 50 / 52 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SU+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: nach 24 / 26 Wochen -2,70 [-4,64;-0,76] und nach 50 / 52 Wochen -4,20 [-6,36;-2,04]). Der statistisch signifikante Unterschied zu Woche 50 / 52 ist klinisch relevant.

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

Insgesamt zeigten die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs eine anhaltende und zu Woche 50 / 52 klinisch relevante Gewichtsreduktion und bestätigen damit die Verhinderung 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, stellt eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Daraus ergibt sich hinsichtlich der Gewichtsveränderung ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ5D)

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Studie D1680C00003 einerseits deskriptiv aus Antworten auf den EQ-5D-Fragebogen und als Änderung des EQ-5D VAS dargestellt.

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).

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Gesamtbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D)

Insgesamt lässt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Onglyza® ableiten.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Studie D1680C00003 (direkter Vergleich)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Behandlungsgruppen in Bezug auf die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse und die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse. Zudem gab es in der Studienpopulation keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Fälle von Pankreatitis und im Speziellen der akuten Pankreatitis.

In der Zielpopulation zVT gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,10 [0,02;0,47]) und der Gesamtrate an Studienabbrüchen aufgrund UE (OR [95%-KI]: 0,16 [0,03;0,81]) zugunsten der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Verringerung der Thrombozytenzahl zugunsten der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 0,06 [0,01;0,65]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse konnte

kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden. Für Pankreatitis konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen berechnet werden, da in keiner der beiden Gruppen ein Ereignis auftrat.

Für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class gab es bezüglich des Endpunktes kardiale Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,13 [0,03;0,52]) in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der SU+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 (adjustierter indirekter Vergleich)

Für die Studie CV181040 zeigte sich zusammenfassend im Vergleich SU+Saxagliptin versus SU+Placebo keine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschten Ereignisse und keine statistisch signifikant erhöhte Rate an Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse wurden nur für die Studie CV181040 berichtet, daher konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern. Aufgrund dessen ergibt sich für die Behandlung mit Saxagliptin+Sulfonylharnstoff aufgrund der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen), der relevanten Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Gesamtrate an Studienabbrüchen aufgrund UE) und der bedeutsamen Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Verringerung der Thrombozytenzahl) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Onglyza® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen in den Studien D1680C00003 und CV181040 zeigten in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen. Für die Studie Tovi 1998 konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Tabelle 4-141: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**Indirekter Vergleich (CV181040, Tovi 1998)**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Gesamtmortalität (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,36 [0,11;2,28]	Kein ZN/Schaden
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität			
Kardiale Ereignisse	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Kombinierter Endpunkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,26 [0,09;1,09]	Kein ZN/Schaden
Kardiovaskulärer Tod (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,26 [0,07;1,67]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,22 [0,04;4,11]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Schlaganfall (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,22 [0,04;4,11]	Kein ZN/Schaden
Alle Schlaganfälle (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien			
HbA1c-Senkung (MWD (SE) [95%-KI])	**1,08 [0,14;2,02]**[2,a] **1,67 [0,66;2,68]**[1]	-0,57 (0,495) [-1,54;0,40][3] -0,42 (0,523) [-1,45;0,61][4] -0,83 (0,558) [-1,92;0,27][5]	Kein ZN/Schaden
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,67 [0,04;12,10][3] 0,34 [0,04;2,86][4] 0,36 [0,04;3,03][5]	Kein ZN/Schaden
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,17 [0,01;3,51]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung	Nicht erhoben	kein Zusatznutzen[3] kein Zusatznutzen[4] kein Zusatznutzen[5]	Kein ZN/Schaden
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,16 [0,06;23,27][3] 2,01 [0,10;40,03][4] 1,02 [0,05;21,84][5] 1,38 [0,07;27,49][6]	Kein ZN/Schaden
Stationäre Behandlungen			
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von…			

Endpunkt	**Indirekter Vergleich (CV181040, Tovi 1998)**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Herzinsuffizienz (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,41 [0,08;7,54]	Kein ZN/Schaden
instabiler Angina Pectoris (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
koronarer Revaskularisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,48 [0,10;8,69]	Kein ZN/Schaden
Hypoglykämie (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Patienten mit stationärem Aufenthalt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	**0,12 [0,02;0,59]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**
Gesamtdauer pro Patient (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	1,60 (3,7222) [-5,70;8,90]	Kein ZN/Schaden
Dauer pro Aufenthalt (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	-0,70 (1,5833) [-3,80;2,40]	Kein ZN/Schaden
Weitere Folgekomplikationen			
Zeit bis zur/zum ersten…			
Amputation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
peripheren Revaskularisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
symptomatischen renalen Ereignis (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin –Quotienten (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	0,97 (5,9069) [-10,61;12,55][3] 2,47 (9,0893) [-15,35;20,28][4] 11,12 (10,0473) [-8,57;30,81][5]	Kein ZN/Schaden
Änderungen der Albuminurie[7] (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Gewichtsveränderung			
Patienten mit Gewichtszunahme um >5% (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	2,14 [0,12;38,10][3] 1,08 [0,06;20,96][4] 0,49 [0,05;4,79][5]	Kein ZN/Schaden
Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,55 [0,09;27,87][3] 0,45 [0,04;4,50][4] 0,53 [0,05;5,17][5]	Kein ZN/Schaden

Endpunkt	**Indirekter Vergleich (CV181040, Tovi 1998)**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Änderung im Vergleich zum Ausgangswert (MWD (SE) [95%-KI])	**-2,70 [-4,64;-0,76][2,a]** **-4,20 [-6,36;-2,04][1]**	Nicht erhoben	**Anhaltspunkt für geringen ZN**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)[7]	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate UE (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,12 [0,01;2,12]	Kein ZN/Schaden
Gesamtrate SUE (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	**0,10 [0,02;0,47]**	**Anhaltspunkt für erheblichen ZN**
Studienabbrüche aufgrund von UE (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	**0,16 [0,03;0,81]**	**Anhaltspunkt für geringen ZN**
UE von speziellem Interesse[7]			
Verringerte Thrombozytenzahl (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	**0,06 [0,01;0,65]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**

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

[1] 50 / 52 Wochen

[2] 24 / 26Wochen

[3] 52 Wochen

[4] 104 Wochen

[5] Behandlungsende

[6] LOCF

[7] Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Onglyza® als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder einer Insulin-Monotherapie)

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 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 (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 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 dem adjustierten indirekten Vergleich anhand Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 – weisen den medizinischen Zusatznutzen von Onglyza®, insbesondere unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nach.

Die drei im vorliegenden Modul herangezogenen Studien weisen grundsätzlich eine hohe methodische Qualität auf. Für die Studien CV181040 ist von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, bei der Studie Tovi 1998 kann aufgrund der geringen Fallzahl und des offenen Studiendesigns eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem wurde anhand Studie CV181040 und Studie Tovi 1998 ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Diesem Umstand wurde Rechnung getragen, indem von den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Die Studie D1680C00003 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie und ihre Ergebnisse entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib. Für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 ist hingegen von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit und einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dem Verzerrungspotenzial für die Zielpopulation zVT 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 Sulfonylharnstoff im Hinblick auf das Gesamtüberleben und kardiovaskuläre Endpunkte.

Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Onglyza® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie**.

Dieser Zusatznutzen begründet sich zum einen darin, dass für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 ein Vorteil für Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff für den Endpunkt stationäre Behandlungen besteht. Da eine stationäre Behandlung von den Patienten als eine Belastung wahrgenommen wird, ist eine Verringerung der Anzahl von stationären Behandlungen (bedingt durch Ereignisse wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen) erstrebenswert. Auch für die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (verringerte Thrombozytenzahl) gab es in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 einen Vorteil für Onglyza® als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie. Da unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie für den Patienten belastend sein können und die Therapieadhärenz verschlechtern, ist ein Vorteil diesbezüglich relevant für den Patienten. Des Weiteren wurde anhand des adjustierten indirekten Vergleiches ein Vorteil für Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff in Bezug auf die Gewichtsveränderung gezeigt. 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 und wird durch die Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff positiv beeinflusst.

Durch die langfristig und international angelegte, randomisierte, doppelblinde, klinische Langzeit-Vergleichsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin bestätigt werden. 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, 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen die Sicherheit von Saxagliptin in der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff. Die Daten aus der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigen im Hinblick auf die

kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie weiterer Folgekomplikationen keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff und einer Behandlung mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie. Darüber hinaus zeigen sich für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zudem Vorteile für Onglyza® in Kombination mit Sulfonylharnstoff für die Endpunkte stationäre Behandlungen, Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (verringerte Thrombozytenzahl) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass das vorliegende Modul zur Neubewertung von Saxagliptin als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff die initial eingereichte Evidenzbasis vergrößert. Mittels der dargestellten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 konnte die Langzeitsicherheit dieses Wirkstoffs nachgewiesen und somit die Befristungsgründe des G-BA vollumfänglich adressiert und ausgeräumt werden. Auf Basis der relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie dem Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit ergibt sich **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Onglyza® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie.**

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 4-142: 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, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung sowie mit einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert sind, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint.	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.

Es liegen keine direkt vergleichenden RCT zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Sulfonylharnstoff+Saxagliptin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie) vor. Anhand der randomisierten Studie D1680C00003, die Saxagliptin+SOC mit Placebo+SOC vergleicht, wurden jedoch Analysen im Zuge einer Annäherung an einen direkten Vergleich post hoc durchgeführt. Zur Unterstützung dieses Vergleichs werden deshalb zusätzlich die Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der adjustierte indirekte Vergleich – mit Sulfonylharnstoff (+Placebo) als Brückenkomparator – wurde mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wurden ausschließlich RCT verwendet, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Der durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich erfüllt damit den momentanen Stand der Wissenschaft hinsichtlich der Anforderungen an eine solche Analyse und ist daher aussagekräftig.

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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 2005[21], Molenberghs 2010[22]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[23]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[24]) 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

[21] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[22] *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.*
[23] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[24] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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).

Studie	**Titel**	**Quellen**
CV181040	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Glyburide in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Glyburide Alone.	**Studienbericht** (Bristol-Myers Squibb, 2008) inklusive Zusatzanalysen **Registereinträge** *clinicaltrials.gov* [NCT00313313] (ClinicalTrials.gov, 2016a) *WHO ICTRP* [NCT00313313] (ICTRP Search Portal, 2016b) **Publikationen** (Chacra et al., 2009; Chacra et al., 2011)
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** *clinicaltrials.gov* [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016b) *WHO ICTRP* [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) *EU-CTR* [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016) *PharmNet.Bund* [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016) **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)

Studie	Titel	Quellen
Tovi 1998	Well-being and symptoms in elderly Type 2 diabetes patients with poor metabolic control: Effect of insulin treatment	**Publikationen** (Tovi und Engfeldt, 1998; Tovi et al., 1998a; Tovi et al., 1998b)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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] American Diabetes Association. 2016. Statistics About Diabetes. Verfügbar: http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/ [Aufgerufen am 31.05.2016].

[2] 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.

[3] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen).*

[4] AstraZeneca. 2015. Fachinformation Onglyza®, Stand 10/2015.

[5] 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*

[6] 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.

[7] Bristol-Myers Squibb 2008. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Glyburide in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Glyburide Alone. *CV181040 Clinical Study Report*.

[8] Brooks, R. 1996. EuroQol: the current state of play. *Health policy,* 37**,** 53-72.

[9] 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.

[10] 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].

[11] Bundesministerium für Gesundheit. 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf [Aufgerufen am 19.02.2015].

[12] 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.

[13] Chacra, A. R., Tan, G. H., Apanovitch, A., et al. 2009. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract,* 63**,** 1395-406.

[14] Chacra, A. R., Tan, G. H., Ravichandran, S., et al. 2011. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease,* 8**,** 150-9.

[15] ClinicalTrials.gov. 2016a. NCT00313313 - A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas. Verfügbar: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00313313 [Aufgerufen am 04.04.2016].

[16] ClinicalTrials.gov. 2016b. 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] 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] 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].

[21] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2010a. 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].

[22] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2010b. 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].

[23] 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].

[24] 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].

[25] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2014. Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A14-13) vom 30.07.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec im Auftrag des G-BA §35a SGB V Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_Degludec_140820_final.pdf [Aufgerufen am 23.02.2015].

[26] dokteronline.com. 2014. Diabetes und das Herz. Verfügbar: http://www.dokteronline.com/de/blog/diabetes-erhoht-das-kardiovaskulare-risiko/ [Aufgerufen am 31.05.2016].

[27] 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].

[28] 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].

[29] EU Clinical Trials Register. 2016. 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].

[30] EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy,* 16**,** 199-208.

[31] 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].

[32] 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].

[33] 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].

[34] 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.

[35] 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.

[36] Freichel, M., Mengel, K. 2014. Antidiabetika. *In:* SCHWABE U., P. D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2014.* Springer.

[37] 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.

[38] 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].

[39] 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].

[40] 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].

[41] 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-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].

[42] G-BA. 2013b. 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].

[43] 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. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2015].

[44] 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/Metformin vom 2. Mai 2013. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf [Aufgerufen am 01.12.2014].

[45] G-BA. 2013e. 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].

[46] G-BA. 2014a. 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].

[47] G-BA 2014b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-081 Saxagliptin+Metformin.

[48] G-BA. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Saxagliptin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2186/2015-02-19_AM-RL-XII_Saxagliptin_2013-04-01-D-050-Fristverl_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2015].

[49] 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.

[50] Grandy, S. 2012. Association of Self-ReportedWeight Change and Quality of Life, and Exercise andWeightManagement Behaviors Among Adults with Type 2 DiabetesMellitus: The SHIELD Study. *Cardiology Research and Practice***,** 7.

[51] Hader, C., Beischer, W., Braun, A., et al. 2004. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel,* 13**,** 31-56.

[52] 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].

[53] 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.

[54] 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.

[55] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ,* 327**,** 557-60.

[56] ICTRP Search Portal. 2016a. NCT00313313 - Titel: A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With

Sulfonylureas. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313313 [Aufgerufen am 05.04.2016].

[57] 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].

[58] IMS Health. 2016. IMS® Disease Analyzer. Diabetes - Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza. Therapieschemata und Patientencharakteristika. Datenstand: 11/2015.

[59] 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.

[60] 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.

[61] 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].

[62] 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].

[63] 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].

[64] 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%205b%20SGB%20V.pdf [Aufgerufen am 12.01.2015].

[65] 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].

[66] IQWiG. 2014. Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A14-13). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 30.05.2016].

[67] 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].

[68] 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.

[69] 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.

[70] 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.

[71] 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].

[72] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2012-B-027- Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

[73] 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.

[74] 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.

[75] Kress, S., Kostev, K., Dippel, F. W., et al. 2012. Micro- and macrovascular outcomes in Type 2 diabetic patients treated with insulin glulisine or human regular insulin: a retrospective database analysis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics,* 50**,** 821-9.

[76] 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.

[77] 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.

[78] Liebl A., Neiß A., Spannheimer A., et al. 2001. Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. *Dtsch. Med. Wschr.,* 126**,** 585-589.

[79] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009,* 4**,** 32-64.

[80] 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.

[81] 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.

[82] 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).

[83] 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.

[84] 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.

[85] PharmNet.Bund. 2016. 2009-017358-10-4036135 - Titel: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients withDiabetes 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].

[86] Porzsolt, 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.

[87] Rathmann, W. & Kostev, K. 2013. Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices. *Diabetes, obesity & metabolism,* 15**,** 358-63.

[88] Rathmann, W., Schloot, N. C., Kostev, K., et al. 2014. Macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with rapid-acting insulin analogues or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 122**,** 92-9.

[89] 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.

[90] 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].

[91] 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.

[92] 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.

[93] 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.

[94] 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.

[95] Spinar, J. & Smahelova, A. 2013. SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. . *Vnitrni Lekarstvi,* 59**,** 1003-1007.

[96] 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.

[97] 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.

[98] Tovi, J. & Engfeldt, P. 1998. Well-being and symptoms in elderly Type 2 diabetes patients with poor metabolic control: Effect of insulin treatment. *Practical Diabetes International,* 15**,** 73-77.

[99] Tovi, J., Ingemansson, S. O. & Engfeldt, P. 1998a. Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effects on retinopathy. *Diabetes Metab,* 24**,** 442-7.

[100] Tovi, J., Svanborg, E., Nilsson, B. Y., et al. 1998b. Diabetic neuropathy in elderly Type 2 diabetic patients: effects of insulin treatment. *Acta neurologica Scandinavica,* 98**,** 346-53.

[101] 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.

[102] 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.

[103] 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.

[104] 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.

[105] 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.

[106] Zimmerman, B. R. 1997. Sulfonylureas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America,* 26**,** 511-22.

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[25]] – 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

[25] 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

Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

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

Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.04.2016
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis February 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	exp insulins/ or insulin*.mp.	28316
7	glimepirid*.mp.	514
8	glibenclamid*.mp.	743
9	exp Glyburide/ or glyburid*.mp.	578
10	exp Glipizide/ or glipizid*.mp.	308
11	exp Gliclazide/ or gliclazid*.mp.	322
12	gliquidon*.mp.	22
13	sulphonylurea*.mp.	410
14	exp Sulfonylurea Compounds/ or sulfonylurea*.mp.	2156
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	2862
16	6 and 15	2174
17	5 and 16	2087

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.04.2016
Zeitsegment	1947 bis 08.04.2016
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/	738143
2	diabet*.mp.	874890
3	NIDDM.mp. or exp non insulin dependent diabetes mellitus/	173326
4	T2DM.mp.	18924
5	1 or 2 or 3 or 4	879420
6	exp insulin derivative/ or insulin*.mp.	642077
7	exp glimepiride/ or glimepirid*.mp.	5595
8	exp glibenclamide/ or glibenclamid*.mp.	22990
9	glyburid*.mp.	2013
10	exp glipizide/ or glipizid*.mp.	5293
11	exp gliclazide/ or gliclazid*.mp.	5010
12	exp gliquidone/ or gliquidon*.mp.	638
13	sulphonylurea*.mp.	3574
14	sulfonylurea*.mp. or exp sulfonylurea derivative/	60507
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	62213
16	6 and 15	33048
17	5 and 16	28251
18	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1317146
19	17 and 18	6266

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	11.04.2016
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/	345596
2	diabet*.mp.	529653
3	NIDDM.mp.	6837
4	T2DM.mp.	9802
5	1 or 2 or 3 or 4	531343
6	exp insulins/ or insulin*.mp.	352967
7	glimepirid*.mp.	1084
8	glibenclamid*.mp.	7392
9	exp Glyburide/ or glyburid*.mp.	6297
10	exp Glipizide/ or glipizid*.mp.	1046
11	exp Gliclazide/ or gliclazid*.mp.	1111
12	gliquidon*.mp.	151
13	sulphonylurea*.mp.	2113
14	exp Sulfonylurea Compounds/ or sulfonylurea*.mp.	20949
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	25444
16	6 and 15	9825
17	5 and 16	7048
18	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	692252
19	17 and 18	1340

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), 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

Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

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

Studienregistersuche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Insulin AND (Glimepiride OR Glibenclamide OR Glipizide OR Gliclazide OR Gliquidone OR sulfonylurea) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	103

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	13.04.2016
Suchstrategie	Diabet* AND Insulin AND Glimepiride 52 Treffer Glibenclamide 29 Treffer Glipizide 8 Treffer Gliclazide 11 Treffer Gliquidone 0 Treffer Sulfonylurea 54 Treffer Sulphonylurea 16 Treffer
Treffer	143 (ohne Dubletten, insgesamt 170)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	Diabetes AND Insulin AND (Glimepiride OR Glibenclamide OR Glipizide OR Gliclazide OR Gliquidone OR sulfonylurea OR sulphonylurea) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4)
Treffer	214

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	(?Glimepirid? OR ?Glibenclamid? OR ?Glipizid? OR ?Gliclazid? OR ?Gliquidon? OR ?sulfonylurea? OR ?sulphonylurea?) [Active Substance] AND ?insulin? [Active Substance] AND Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) 0 Treffer (?Glimepirid? OR ?Glibenclamid? OR ?Glipizid? OR ?Gliclazid? OR ?Gliquidon? OR ?sulfonylurea? OR ?sulphonylurea?) [Textfelder] AND ?insulin? [Textfelder] AND Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) 52 Treffer
Treffer	52

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

#	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
2.	Chacra A. R., Tan G. H., Apanovitch A., Ravichandran S., List J. and Chen R.. 2009. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. International journal of clinical practice, 63(9): 1395-1406	Falsche Vergleichstherapie
3.	Chacra A. R., Tan G. H., Ravichandran S., List J. and Chen R.. 2011. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. Diabetes and Vascular Disease Research, 8(2): 150-159	Falsche Vergleichstherapie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte 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

Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Die Angabe „Falsche Vergleichstherapie“ als Ausschlussgrund bezieht sich für die Selektion nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den Brückenkomparator Sulfonylharnstoff.

#	**Im Volltext ausgeschlossene Publikationen**	**Ausschlussgrund**
1.	Andre, P. 1999. [Impact of intensive blood glucose control with hypoglycemic sulfamides, metformin or insulin on complications of non-insulin dependent diabetes]. Rev Epidemiol Sante Publique, 47, 93-5.	Keine RCT
2.	Anonymous 2009. Sitagliptin combined with sulpbonylureas: Other treatments are preferable. Prescrire International, 18, 14-15.	Falsche Intervention
3.	Bebakar, W. M. W., Chow, C. C., Kadir, K. A., et al. 2007. Adding biphasic insulin aspart 30 once or twice daily is more efficacious than optimizing oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 724-732.	Falsche Population
4.	Birkeland, K. I., Hanssen, K. F., Urdal, P., et al. 1994. A long-term, randomized, comparative study of insulin versus sulfonylurea therapy in type 2 diabetes. Journal of internal medicine, 236, 305-13.	Falsche Population
5.	Bruns, W., Willkommen, G., Philipp, A., et al. 1988. The treatment of type 2 (non-insulin-dependent)-diabetics with sulfonyl-failure - Combined therapy with glibenclamide and insulin (part 1). Zeitschrift fur klinische Medizin, 43, 625.	Studiendauer zu kurz
6.	Bruns, W., Scheibe, M., Willkommen, G., et al. 1989. The treatment of diabetics with sulfonylurea-failure - combined therapy with glibenclamide and insulin. Zeitschrift fur klinische Medizin, 44, 1543-6.	Falsche Vergleichstherapie
7.	Bruns, W., Jutzi, E., Staritz, B., et al. 1990. Treatment of type II diabetics (non-insulin-dependent) for sulphonylurea secondary failure - combined therapy, using glibenclamid and insulin. Zeitschrift fur klinische Medizin, 45, 983-6.	Falsche Vergleichstherapie
8.	Forst, T., Eriksson, J. W., Strotmann, H. J., et al. 2003. Metabolic effects of mealtime insulin lispro in comparison to glibenclamide in early type 2 diabetes. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association, 111, 97-103.	Falsche Population
9.	Galic, E., Vrtovec, M., Bozikov, V., et al. 2005. The impact of the timing of Humalog Mix25TM injections on blood glucose fluctuations in the postprandial period in elderly patients with type 2 diabetes. Med Sci Monit, 11, PI87-PI92.	Studiendauer zu kurz
10.	Garber, A. J. 2003. Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents. Archives of Internal Medicine, 163, 1781-2.	Keine RCT
11.	Goldner, M. G., Knatterud, G. L. & Prout, T. E. 1971. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. Jama, 218, 1400-10.	Falsche Population

#	**Im Volltext ausgeschlossene Publikationen**	**Ausschlussgrund**
12.	Kawamori, R. & Kamada, T. 1991. Determination of the glycemic threshold for the regression or prevention of diabetic microangiopathies, and the insulin injection regimen to establish strict glycemic control in NIDDM. Japanese journal of medicine, 30, 618-21.	Falsche Population
13.	Li, H., Li, W., Gu, Y., et al. 2009. Comparison of continual insulin or secretagogue treatment in type 2 diabetic patients with alternate insulin-secretagogue administration. Diabetes Research and Clinical Practice, 84, 158-162.	Falsche Population
14.	Li, M. K., Liu, Q., Yu, Z. Z., et al. 1999. [Observation of the effect of combination of glipizide and insulin for type2 diabetic patients with secondary failure to oral sulfonylureas]. Journal of Clinical Internal Medicine, 15, 38.	Studiendauer zu kurz
15.	Liedtke, R. K., Sorger, M., Merk, F., et al. 1990. Transdermal insulin application in type II diabetic patients/results of a clinical pilot study. <ORIGINAL> TRANSDERMALE APPLIKATION VON INSULIN BEI TYP-II-DIABETIKERN. ERGEBNISSE EINER KLINISCHEN PILOTSTUDIE. Arzneim-Forsch Drug Res, 40, 884-6.	Studiendauer zu kurz
16.	Lundershausen, R., Orban, S., Pissarek, D., et al. 1987. Long-term effect of glibenclamide-insulin combination therapy in the management of secondary drug failure - Results of a double-blind one-year follow-up study. [German] Langzeiteffekt Der Glibenclamid-Insulin-Kombinationsbehandlung Beim Sekundarversagen Der Sulfonylharnstofftherapie - Ergebnisse Einer Einjahrigen Doppelblindstudie. Wiener Klinische Wochenschrift, 99, 603-608.	Falsche Vergleichstherapie
17.	Maruyama, T., Tanaka, S., Shimada, A., et al. 2008. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 93, 2115-21.	Falsche Population
18.	Mayou, R., Bryant, B. & Turner, R. 1990. Quality of life in non-insulin-dependent diabetes and a comparison with insulin-dependent diabetes. Journal of Psychosomatic Research, 34, 1-11.	Keine RCT
19.	Meinert, C. L., Knatterud, G. L., Prout, T. E., et al. 1970. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. Diabetes, 19, 789-830.	Falsche Population
20.	Riddle, M. C., Gerstein, H. C., Jung, H., et al. 2015. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN Trial. Diabetes care, 38, 22-8.	Falsche Vergleichstherapie
21.	Rodier, M., Colette, C., Gouzes, C., et al. 1995. Effects of insulin therapy upon plasma lipid fatty acids and platelet aggregation in NIDDM with secondary failure to oral antidiabetic agents. Diabetes Research and Clinical Practice, 28, 19-28.	Falsche Population
22.	Salsburg, D. S. 1971. The UGDP study. Jama, 218, 1704-5.	Keine Vollpublikation

#	**Im Volltext ausgeschlossene Publikationen**	**Ausschlussgrund**
23.	Tovi, J., Theobald, H. & Engfeldt, P. 1996. Effect of metabolic control on 24-h ambulatory blood pressure in elderly non-insulin-dependent diabetic patients. Journal of human hypertension, 10, 589-94.	Falsche Population
24.	van der Wal, P. S., Draeger, K. E., Martini, C., et al. 1995. Influence of oral glimepiride treatment on the interaction between glycaemia and insulin secretion in NIDDM patients. Netherlands journal of medicine, 47.	Falsche Intervention
25.	Venskutonyte, L., Brismar, K., Ryden-Bergsten, T., et al. 2013. Satisfaction with glucose-lowering treatment and well-being in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: A DIGAMI2 QoL sub-study. Diabetes and Vascular Disease Research, 10, 263-269.	Falsche Population
26.	Verges, B., Patois-Verges, B., Iliou, M. C., et al. 2015. Influence of glycemic control on gain in VO2 peak, in patients with type 2 diabetes enrolled in cardiac rehabilitation after an acute coronary syndrome. The prospective DARE study. BMC cardiovascular disorders, 15.	Falsche Population
27.	Wang, W. D., Xing, L., Teng, J. R., et al. 2015. Effects of basal insulin application on serum visfatin and adiponectin levels in type 2 diabetes. Experimental and therapeutic medicine, 9, 2219-24.	Falsche Population

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	71 (Position 1-71)	1
ICTRP	104	103 (Position 72-174)	1
EU-CTR	32	31 (Position 175-205)	1
PharmNet.Bund	11	10 (Position 206-215)	1
Summe	Σ=219	Σ=215	Σ=4

#	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 Population
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 Population
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 Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
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.	NCT00575588	52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575588	Falsche Population
9.	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	Studiendauer zu kurz
10.	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 Population
11.	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	Falsche Population
12.	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
13.	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
14.	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 Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
15.	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
16.	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
17.	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
18.	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
19.	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
20.	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	Falsche Population
21.	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 Population
22.	NCT01006603	Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006603	Falsche Population
23.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128153	Falsche Population
24.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
25.	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
26.	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
27.	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
28.	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
29.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319357	Studiendauer zu kurz
30.	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
31.	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
32.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552018	Studiendauer zu kurz
33.	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 Population
34.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
35.	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 Population
36.	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 Population
37.	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
38.	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
39.	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
40.	NCT01782261	Incretin Effect on the Immunological Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782261	Falsche Population
41.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922817	Falsche Population
42.	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
43.	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
44.	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
45.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
46.	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 Population
47.	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
48.	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 Population
49.	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273050	Falsche Population
50.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapytients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280486	Falsche Population
51.	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 Population
52.	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
53.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
54.	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
55.	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
56.	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
57.	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 Population
58.	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
59.	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 Population
60.	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
61.	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 Population
62.	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	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
63.	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 Population
64.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481479	Keine RCT
65.	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
66.	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
67.	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
68.	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
69.	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 Population
70.	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 Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
71.	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 Population
WHO ICTRP			
72.	ChiCTR-IOR-15005939	Efficacy and safety of saxagliptin-initiate new stepwise triple anti-hyperglycemic therapy in drug-naive aging T2DM patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15005939	Falsche Population
73.	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 Population
74.	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	Keine Ergebnisse verfügbar
75.	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
76.	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 Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
77.	EUCTR2007-003998-55-FI	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003998-55-FI	Falsche Intervention
78.	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	Studiendauer zu kurz
79.	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	Falsche Intervention
80.	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 Intervention
81.	EUCTR2009-012816-41-SE	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Generation. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012816-41-SE	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
82.	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
83.	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	Keine Ergebnisse verfügbar
84.	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
85.	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
86.	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
87.	EUCTR2014-003721-18-HU	A 52-week International, Phase 3bTrial 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
88.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
89.	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
90.	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 Population
91.	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
92.	EUCTR2015-004637-27-AT	A trial to investigate the efffect 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 Population
93.	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
94.	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
95.	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 Population
96.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
97.	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 Intervention
98.	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
99.	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 Vergleichstherapie
100.	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
101.	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
102.	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
103.	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 Intervention
104.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
105.	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
106.	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
107.	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
108.	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
109.	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
110.	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
111.	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
112.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
113.	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
114.	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
115.	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	Falsche Intervention
116.	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 Intervention
117.	NCT01006603	Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006603	Falsche Intervention
118.	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
119.	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
120.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128153	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
121.	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
122.	NCT01192152	Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combination of 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
123.	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
124.	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
125.	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
126.	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
127.	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
128.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
129.	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
130.	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
131.	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
132.	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
133.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552018	Studiendauer zu kurz
134.	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
135.	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 Intervention
136.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
137.	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
138.	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 Intervention
139.	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using „Biphase-Hyperglycemic Clamp“. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Falsche Population
140.	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
141.	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
142.	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
143.	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
144.	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
145.	NCT01874080	Bioequivalence Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874080	Falsche Population
146.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
147.	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
148.	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
149.	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
150.	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
151.	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
152.	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
153.	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
154.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
155.	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 Intervention
156.	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
157.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapytients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280486	Falsche Intervention
158.	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
159.	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
160.	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
161.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
162.	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
163.	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on ß-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 Population
164.	NCT02407899	Protective Effects of Saxagliptin (And Vitamin D3) on ß 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
165.	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
166.	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
167.	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
168.	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 Diabestes and CKD3. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
169.	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	Falsche Intervention
170.	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
171.	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 Population
172.	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 Population
173.	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
174.	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			
175.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
176.	2007-003998-55	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 Saxaglipti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55	Falsche Intervention
177.	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	Studiendauer zu kurz
178.	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	Falsche Population
179.	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
180.	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
181.	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
182.	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 Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
183.	2009-012816-41	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41	Falsche Intervention
184.	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
185.	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
186.	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	Keine Ergebnisse verfügbar
187.	2010-019428-30	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb tudy 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
188.	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
189.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
190.	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
191.	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
192.	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
193.	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
194.	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
195.	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
196.	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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
197.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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
198.	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
199.	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
200.	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
201.	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 Population
202.	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
203.	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 Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
204.	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5 mg Co-administered with Dapagliflozin 5 mg 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 Population
205.	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
PharmNet.Bund			
206.	2006-000006-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluatethe Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy inSubjects 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
207.	2007-003998-55	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.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
208.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
209.	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 Population
210.	2009-012816-41	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
211.	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
212.	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	Keine Ergebnisse verfügbar
213.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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
214.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
215.	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

Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl Anhang 4-B2	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-87
Clinicaltrials.gov	72	70 (Position 1-70)	2
ICTRP	104	102 (Position 71-172)	2
EU-CTR	32	31 (Position 173-203)	1
PharmNet.Bund	11	10 (Position 204-213)	1
Summe	Σ=219	Σ=213	Σ=6

#	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 Population
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 Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
4.	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
5.	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
6.	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
7.	NCT00575588	52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575588	Falsche Population
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	Studiendauer zu kurz
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 Population
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	Falsche Population
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 Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
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
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	Falsche Population
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 Population
21.	NCT01006603	Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006603	Falsche Population
22.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128153	Falsche Population
23.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
24.	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
25.	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
26.	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
27.	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
28.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319357	Studiendauer zu kurz
29.	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
30.	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
31.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552018	Studiendauer zu kurz
32.	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 Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
33.	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
34.	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 Population
35.	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 Population
36.	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
37.	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
38.	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
39.	NCT01782261	Incretin Effect on the Immunological Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782261	Falsche Population
40.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922817	Falsche Population
41.	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
42.	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
43.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
44.	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
45.	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 Population
46.	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
47.	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 Population
48.	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273050	Falsche Population
49.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapytients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280486	Falsche Population
50.	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 Population
51.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
52.	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
53.	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
54.	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
55.	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
56.	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 Population
57.	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
58.	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 Population
59.	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
60.	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 Population
61.	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	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
62.	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 Population
63.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481479	Keine RCT
64.	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
65.	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 Diabestes and CKD3. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935	Falsche Intervention
66.	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
67.	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
68.	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 Population
69.	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 Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
70.	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 Population
WHO ICTRP			
71.	ChiCTR-IOR-15005939	Efficacy and safety of saxagliptin-initiate new stepwise triple anti-hyperglycemic therapy in drug-naive aging T2DM patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15005939	Falsche Population
72.	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 Population
73.	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	Keine Ergebnisse verfügbar
74.	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
75.	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 Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
76.	EUCTR2007-003998-55-FI	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003998-55-FI	Falsche Intervention
77.	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	Studiendauer zu kurz
78.	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	Falsche Intervention
79.	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 Intervention
80.	EUCTR2009-012816-41-SE	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Generation. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012816-41-SE	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
81.	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
82.	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	Keine Ergebnisse verfügbar
83.	EUCTR2010-019428-30-GB	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb tudy 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
84.	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
85.	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
86.	EUCTR2014-003721-18-HU	A 52-week International, Phase 3bTrial 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
87.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
88.	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
89.	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 Population
90.	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
91.	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 Population
92.	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
93.	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
94.	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 Population
95.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
96.	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 Intervention
97.	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
98.	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
99.	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
100.	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
101.	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 Intervention
102.	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
103.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
104.	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
105.	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
106.	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
107.	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
108.	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
109.	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
110.	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
111.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
112.	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
113.	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	Falsche Intervention
114.	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 Intervention
115.	NCT01006603	Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006603	Falsche Intervention
116.	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
117.	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
118.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128153	Falsche Intervention
119.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
120.	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
121.	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
122.	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
123.	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
124.	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
125.	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
126.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
127.	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
128.	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
129.	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
130.	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
131.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552018	Studiendauer zu kurz
132.	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
133.	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 Intervention
134.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
135.	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
136.	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 Intervention
137.	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using „Biphase-Hyperglycemic Clamp“. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Falsche Population
138.	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
139.	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
140.	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
141.	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
142.	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
143.	NCT01874080	Bioequivalence Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874080	Falsche Population
144.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
145.	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
146.	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
147.	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
148.	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
149.	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
150.	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
151.	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
152.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
153.	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 Intervention
154.	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
155.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapytients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280486	Falsche Intervention
156.	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
157.	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
158.	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
159.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
160.	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
161.	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on ß-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 Population
162.	NCT02407899	Protective Effects of Saxagliptin (And Vitamin D3) on ß 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
163.	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
164.	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
165.	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
166.	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 Diabestes and CKD3. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
167.	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	Falsche Intervention
168.	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
169.	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 Population
170.	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 Population
171.	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
172.	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			
173.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
174.	2007-003998-55	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 Saxaglipti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55	Falsche Intervention
175.	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	Studiendauer zu kurz
176.	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	Falsche Population
177.	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
178.	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
179.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
180.	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 Intervention
181.	2009-012816-41	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41	Falsche Intervention
182.	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
183.	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
184.	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	Keine Ergebnisse verfügbar
185.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
186.	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
187.	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
188.	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
189.	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
190.	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
191.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
192.	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
193.	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
194.	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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
195.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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
196.	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
197.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
198.	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
199.	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 Population
200.	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
201.	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 Population
202.	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5 mg Co-administered with Dapagliflozin 5 mg 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 Population
203.	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			
204.	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
205.	2007-003998-55	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.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
206.	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
207.	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 Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
208.	2009-012816-41	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
209.	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
210.	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	Keine Ergebnisse verfügbar
211.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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
212.	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
213.	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

Studienregistersuche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Die Angabe „Falsche Vergleichstherapie“ als Ausschlussgrund bezieht sich für die Selektion nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den Brückenkomparator Sulfonylharnstoff.

Register	**Trefferzahl Anhang 4-B2**	**Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2**	**Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-88**
Clinicaltrials.gov	103	103 (Position 1-103)	0
ICTRP	143	143 (Position 104-246)	0
EU-CTR	214	214 (Position 247-460)	0
PharmNet.Bund	52	52 (Position 461-512)	0
Summe	Σ=512	Σ=512	Σ=0

#	**Studiennummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund**
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT00000620	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000620	Falsche Intervention
2.	NCT00006305	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006305	Falsche Vergleichstherapie
3.	NCT00032487	Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032487	Falsche Vergleichstherapie
4.	NCT00046462	Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046462	Falsche Population
5.	NCT00082381	Effect of AC2993 Compared With Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Also Using Combination Therapy With Sulfonylurea and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082381	Falsche Population
6.	NCT00082407	Exenatide Compared With Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart in Patients With Type 2 Diabetes Using Sulfonylurea and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082407	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
7.	NCT00099619	Comparing Exenatide and Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Patients for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099619	Falsche Vergleichstherapie
8.	NCT00150410	Demonstrate Exubera Works As Well As Avandia When Added To Sulfonylurea + Metformin In Controlling Glucose. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150410	Falsche Population
9.	NCT00151697	LANN-study: Lantus, Amaryl, Novorapid, Novomix Study. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151697	Falsche Population
10.	NCT00160485	Glyburide Compared to Insulin in the Management of White‘s Classification A2 Gestational Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160485	Falsche Population
11.	NCT00174642	Opposing Step-by-step Insulin Reinforcement to Intensified Strategy. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174642	Falsche Population
12.	NCT00236626	A Study of the Safety and Effectiveness of Topiramate on Insulin Sensitivity in Overweight or Obese Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236626	Falsche Intervention
13.	NCT00258804	Insulin Glargine During and After the Period of Fasting in Ramadan. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258804	Keine RCT
14.	NCT00267683	Efficacy and Safety of Insulin Aspart Versus Glibenclamide in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267683	Falsche Population
15.	NCT00283049	Insulin Glargine Injection Treatment in Place of Thiazolidinedione (TZD), Sulfonylurea, or Metformin in Triple Agent Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Adult Subjects With Unsatisfactory Control. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283049	Falsche Intervention
16.	NCT00313001	Effects of Biphasic Insulin Aspart 70/30 vs. Exenatide in Type 2 Diabetes Patients Not Reaching Blood Glucose Targets on Metformin and a Sulfonylurea.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313001	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
17.	NCT00321321	The Beta Cell Responsiveness to Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) With and Without Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321321	Keine RCT
18.	NCT00331851	Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331851	Falsche Intervention
19.	NCT00343980	Safety and Efficacy of Inhaled Pre-prandial Human Insulin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343980	Falsche Vergleichstherapie
20.	NCT00347100	Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00347100	Falsche Vergleichstherapie
21.	NCT00358124	Insulin Glargine v Rosiglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358124	Falsche Population
22.	NCT00360698	Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360698	Falsche Population
23.	NCT00384215	Insulin Glargine [rDNA Origin] Injection vs Pioglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Monotherapy With Sulfonylurea or Metformin. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384215	Falsche Vergleichstherapie
24.	NCT00427154	Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427154	Falsche Vergleichstherapie
25.	NCT00434772	Glucagon in the Treatment of Hypoglycemia in Newborn Infants of Diabetic Mothers. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434772	Keine RCT
26.	NCT00451620	Effect of GlucoNorm vs Glyburide on Post-Prandial Hyperglycemia in Elderly Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451620	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
27.	NCT00469092	Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Versus Insulin Glargine Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469092	Falsche Vergleichstherapie
28.	NCT00469586	Efficacy and Safety of Inhaled Insulin Compared to Metformin and Glimepiride in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469586	Studiendauer zu kurz
29.	NCT00474838	Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474838	Falsche Vergleichstherapie
30.	NCT00494312	Safety Study of Pioglitazone Compared To Glyburide on Liver Function. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494312	Falsche Intervention
31.	NCT00515801	Sulfonylurea Effects on Glucagon Regulation During Hypoglycemia in Type 1 DM. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515801	Falsche Population
32.	NCT00562172	Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562172	Falsche Population
33.	NCT00576784	Metabolic Effects of Pioglitazone in Type II Diabetic Patients Previously Treated With Insulin. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576784	Falsche Vergleichstherapie
34.	NCT00610038	Efficacy and Safety Study of Sulfonylureas in Neonatal Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610038	Falsche Population
35.	NCT00619697	Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619697	Falsche Vergleichstherapie
36.	NCT00631007	A Placebo Controlled Safety and Efficacy Study of INT131 Besylate in Type 2 Diabetes, With an Active Comparator. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631007	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
37.	NCT00641056	Efficacy of Exenatide Once Weekly and Once-Daily Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin Alone or in Combination With Sulfonylurea (DURATION - 3). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641056	Falsche Population
38.	NCT00641407	Bedtime Insulins and Oral Antihyperglycemic Drugs in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641407	Falsche Population
39.	NCT00642915	Insulin Glargine Benefits in Japanese Pts Outside of Japan (US or Brazil). ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642915	Keine RCT
40.	NCT00708578	Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708578	Falsche Intervention
41.	NCT00732524	Combination of Sulfonylureas and Insulin Glargine Outpatient Therapy for Unstable Diabetes and Impending DKA. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732524	Studiendauer zu kurz
42.	NCT00736515	Study of Combination Therapy of Gliclazide MR and Basal Insulin Versus Insulin Monotherapy to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736515	Falsche Vergleichstherapie
43.	NCT00755287	A Study of the Safety, Tolerability and Effect on Glycemic Control of Taspoglutide Versus Insulin Glargine in Insulin Naive Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled With Metformin Plus Sulphonylurea.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755287	Falsche Population
44.	NCT00755846	Safety and Efficacy Study of Alogliptin on Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755846	Falsche Intervention
45.	NCT00783744	Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783744	Falsche Intervention
46.	NCT00789191	Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
47.	NCT00804297	Octreotide for the Treatment of Sulfonylurea-Associated Hypoglycemia. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00804297	Falsche Intervention
48.	NCT00808860	Anti-Diabetic Effect of Gynostemma Pentaphyllum Tea as add-on Therapy With Sulfonylureas in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00808860	Studiendauer zu kurz
49.	NCT00866658	GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Basal Insulin +/- Sulfonylurea (GETGOAL-L-ASIA). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866658	Falsche Population
50.	NCT00913367	Efficacy/Safety Study of Amaryl®M 1/500 mg Twice Daily Versus Amaryl® 4 mg Both in Combination With Lantus® in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913367	Falsche Vergleichstherapie
51.	NCT00949442	Lantus Versus NPH: Comparison in Insulin Naive People Not Adequately Controlled With at Least One Oral Anti Diabetics (OAD) Treatment. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949442	Falsche Vergleichstherapie
52.	NCT00960661	A Trial Comparing Two Therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960661	Falsche Population
53.	NCT00974090	Efficacy and Safety Study of MP-513 in Combination With Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974090	Falsche Intervention
54.	NCT01003184	Efficacy of Once-Weekly Exenatide Versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003184	Falsche Population
55.	NCT01011868	Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011868	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
56.	NCT01051011	A Study to Compare Taspoglutide and Insulin Glargine in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051011	Falsche Population
57.	NCT01068860	To Compare the Effect of a Subcutaneous Canakinumab Administration to Placebo in Patients With Impaired Glucose Tolerance or Patients With Type 2 Diabetes With Differing Baseline Diabetes Therapies. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068860	Studiendauer zu kurz
58.	NCT01075282	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282	Falsche Vergleichstherapie
59.	NCT01084005	Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084005	Falsche Intervention
60.	NCT01087567	INSPIRE Diabetes Study: Basal Bolus Insulin as Primary Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087567	Falsche Population
61.	NCT01099137	Effect of Vildagliptin in Type 2 Diabetes Treated With Sulphonylurea and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099137	Falsche Intervention
62.	NCT01106651	A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106651	Falsche Intervention
63.	NCT01123980	Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123980	Falsche Vergleichstherapie
64.	NCT01206712	Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206712	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
65.	NCT01215331	Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215331	Falsche Population
66.	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996	Falsche Intervention
67.	NCT01278160	Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Twice Daily With Two Different Initial Dosage Split Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes: An Extension to Trial BIASP-3756. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278160	Falsche Population
68.	NCT01336751	Lantus Versus Humalog Mix as add-on Therapy in Type Diabetes Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Treatment. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336751	Falsche Population
69.	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717	Falsche Population
70.	NCT01413035	Safety and Efficacy Study of Umbilical Cord/Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413035	Falsche Intervention
71.	NCT01421459	A Study in Adults With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421459	Falsche Population
72.	NCT01472432	DPP IV Inhibition Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472432	Falsche Intervention
73.	NCT01584232	A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232	Falsche Vergleichstherapie
74.	NCT01618162	The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
75.	NCT01648582	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582	Falsche Vergleichstherapie
76.	NCT01649466	Safety and Efficacy of Vildagliptin Versus NPH Insulin add-on to Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus Patients.. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649466	Falsche Vergleichstherapie
77.	NCT01680185	Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in New-onset Diabetes After Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680185	Falsche Population
78.	NCT01682759	A Study of the Safety and Efficacy of Omarigliptin (MK-3102) Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-016). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682759	Falsche Population
79.	NCT01698775	A Study of MK-3102 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Chronic Kidney Disease or Kidney Failure on Dialysis (MK-3102-019). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698775	Falsche Intervention
80.	NCT01720303	Efficacy and Safety of Repaglinide Combined With Insulin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01720303	Falsche Vergleichstherapie
81.	NCT01731431	Multicenter Randomized Trial of Non-inferiority Between Glyburide and Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731431	Falsche Population
82.	NCT01755156	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy (MK-3102-024). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755156	Falsche Population
83.	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794143	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
84.	NCT01798706	Efficacy and Safety of Lixisenatide Versus Placebo on Top of Basal Insulin and/or Oral Antidiabetic Treatment in Older Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798706	Falsche Intervention
85.	NCT01871558	Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871558	Falsche Population
86.	NCT01947699	Glycemic Profile in Women With Gestational Diabetes Treated With Glyburide. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947699	Falsche Population
87.	NCT02015780	Fasiglifam in Type 2 Diabetic Subjects With Chronic Kidney Disease Stage 4 or 5 on Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015780	Studiendauer zu kurz
88.	NCT02027753	Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027753	Falsche Population
89.	NCT02029846	Glycemia in Diabetic Elders Trial. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029846	Falsche Intervention
90.	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889	Falsche Population
91.	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Falsche Population
92.	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 Diabetes (LYDIA). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054	Falsche Intervention
93.	NCT02072096	A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
94.	NCT02080377	A Feasibility Study Looking at the Use of Glibenclamide and Metformin Versus standard Care in gestational diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080377	Falsche Population
95.	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Falsche Population
96.	NCT02128932	Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128932	Falsche Population
97.	NCT02219750	Comparison of Premixed Insulin With Basal-plus Insulin in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219750	Falsche Vergleichstherapie
98.	NCT02453685	A Study to Compare Insulin Intensification of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Analogues (Insulin Glargine and Insulin Aspart) in Insulin naïve Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453685	Falsche Vergleichstherapie
99.	NCT02526810	Comparison of Glycaemic Fluctuation and Oxidative Stress Between Two Short-term Therapies for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526810	Falsche Vergleichstherapie
100.	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: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874	Falsche Population
101.	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607410	Falsche Vergleichstherapie
102.	NCT02624817	Long-Term Sulfonylurea Response in KCNJ11 Neonatal Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624817	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
103.	NCT02624830	Long-Term Sulfonylurea Response in ABCC8 Neonatal Diabetes (SuResponsSUR). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624830	Falsche Population
WHO ICTRP			
104.	ACTRN12612001272886	Comparison of oral antidiabetic drugs with insulin in the treatment of Gestational Diabetes Mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001272886	Falsche Population
105.	ACTRN12615000732583	Stop or Replace: Effect of stopping sulfonylureas or replacing sulfonylureas with a dipeptidyl peptidase 4 (DPP-IV) inhibitor in Type 2 diabetes patients on pre-mix insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000732583	Falsche Population
106.	ChiCTR-TRC-14004751	Observation of efficacy and safety of premixed insulin combined with sulfonylureas in patients with diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004751	Falsche Vergleichstherapie
107.	CTRI/2011/06/001841	This study is done to assess Effectiveness and Safety study of a three drug combination with a two drug combination for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients who have never received insulin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001841	Falsche Vergleichstherapie
108.	CTRI/2011/07/001899	pantoprazole in the treatment of type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001899	Falsche Intervention
109.	CTRI/2012/07/002816	To compare the effect of oral drugs for Type 2 diabetes mellitus with insulin therapy in two randomised groups,to see remission of diabetes in two arms. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002816	Falsche Population
110.	CTRI/2014/02/004418	Comparison of Metformin with Glyburide in gestational diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004418	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
111.	EUCTR2004-000349-40-IT	Efficacy of Exenatide Compared with Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylurea for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000349-40-IT	Falsche Vergleichstherapie
112.	EUCTR2005-003415-71-AT	Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and metformin combination therapy, and versus insulin glargine added to glimepiride and metformin combination therapy in subjects with type 2 diabetes. A six-month randomised, double-blind, parallel-group, multi-centre, multi-national trial with an open-label treat-to-target insulin glargine control arm. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003415-71-AT	Falsche Population
113.	EUCTR2006-002245-36-CZ	A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technosphere®/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agents (Metformin and a Secretagogue) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Sub-Optimally Controlled on Combination Metformin and a Secretagogue. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002245-36-CZ	Falsche Population
114.	EUCTR2006-003288-29-SE	A multi-national, open-labelled, randomised, parallel group, 4 week run-in and 26 weeks treat-to-target comparison of biphasic insulin aspart 30 once daily versus insulin glargine once daily both in combination with metformin and glimepiride in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. Trial Phase: 4. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003288-29-SE	Falsche Population
115.	EUCTR2006-004623-12-BG	Inhaled human insulin with the AERx® iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, randomised, parallel group trial to investigate efficacy and safety. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004623-12-BG	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
116.	EUCTR2006-007070-30-SE	Farmakokinetik och effekt av glipizid på insulin och glukos hos patienter med nyupptäckt typ 2-diabetes mellitus - Glipizide PKPD. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-007070-30-SE	Keine RCT
117.	EUCTR2007-000497-23-GB	Do sulphponylureas preserve cortical function during hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and hypoglycaemia unawareness? - Do Sulphonylureas preserve cortical function during hypoglycaemia?. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000497-23-GB	Falsche Population
118.	EUCTR2007-002957-22-NL	Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea. - GWBR(b). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002957-22-NL	Falsche Population
119.	EUCTR2007-007805-58-DE	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007805-58-DE	Falsche Intervention
120.	EUCTR2008-001050-40-FR	A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multi-national, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin versus sitagliptin and metformin with or without sulphonylurea, in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001050-40-FR	Falsche Population
121.	EUCTR2008-001092-29-SE	„Effect of glimepiride on glycemic control in patients with typ 2 diabetes treated with insulin and metformin“. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001092-29-SE	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
122.	EUCTR2008-001855-23-AT	A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin and sulphonylurea combination therapy. - EMERGE 5. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001855-23-AT	Falsche Population
123.	EUCTR2009-009500-39-FR	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009500-39-FR	Falsche Population
124.	EUCTR2009-010830-23-GB	Efficacy of Once-Weekly Exenatide versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Metformin Alone or in Combination with Sulphonylurea - D3. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010830-23-GB	Falsche Population
125.	EUCTR2009-012816-41-SE	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Generation. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012816-41-SE	Falsche Population
126.	EUCTR2009-013668-38-IE	A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013668-38-IE	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
127.	EUCTR2009-015255-25-NL	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (age=70 years) with insufficient glycaemic control (HbA1c=7.0) despite metformin and/or sulphonylurea and/or insulin therapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015255-25-NL	Falsche Intervention
128.	EUCTR2011-003335-63-IT	Effects of liraglutide on pancreatic function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003335-63-IT	Falsche Population
129.	EUCTR2012-000140-97-DE	The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000140-97-DE	Falsche Intervention
130.	EUCTR2012-001143-46-DE	Comparison of safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001143-46-DE	Falsche Vergleichstherapie
131.	EUCTR2013-002955-13-IT	Effects of vildaglipitin and glimepiride on variability of glycemic values and cardiovascular risk in diabetic patients is not well controlled with insulin evening. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002955-13-IT	Falsche Population
132.	EUCTR2013-004392-12-SI	Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004392-12-SI	Falsche Population
133.	IRCT201010203797N2	Comparing the effects of Insulin and Glibenclamide in treating gestational diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201010203797N2	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
134.	IRCT201204229536N1	The comparison glycemic control in two group patient treated with insulin alone and insulin plus sulfunyl urea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201204229536N1	Falsche Intervention
135.	IRCT2013071010876N2	Comparison of Gliburide and Insulin in Women With Gestational Diabetes Mellitus and Associated perinatal Outcome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013071010876N2	Falsche Population
136.	IRCT2013102315045N2	Glibenclamide effect on maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013102315045N2	Falsche Population
137.	ISRCTN19750520	Reduced urine albumin excretion in community based collaborative care in elderly Chinese with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN19750520	Falsche Intervention
138.	ISRCTN35210312	Switch to oral hypoglycemic agent therapy from insulin injection in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN35210312	Falsche Population
139.	ISRCTN59207763	Study of laparoscopic biliopancreatic diversion modality for treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI between 30 and 35. [Estudio y resultados de una modalidad de derivación biliopancreática laparoscópica para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes con IMC entre 30 y 35]. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59207763	Falsche Intervention
140.	ISRCTN75451837	UK Prospective Diabetes Study - post study monitoring (PSM) and cohort follow-up (CFU). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75451837	Falsche Population
141.	JPRN-UMIN000002099	Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002099	Keine Ergebnisse

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
142.	JPRN-UMIN000002461	Effect of pioglitazone in combination with glimepiride therapy on various parameters of insulin resistance including lipoprotein subclass levels in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002461	Falsche Population
143.	JPRN-UMIN000004582	A Comparative Study of Insulin Secretagogue (SU Agent) and Insulin sensitizers (TZD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004582	Falsche Population
144.	JPRN-UMIN000004781	Investigation of suitable administration-time of GLP-1 receptor agonist on glycemic control in patients with type 2 diabetes: multicenter-randomized non-blind study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004781	Falsche Intervention
145.	JPRN-UMIN000005129	Comparison of daily glucose excursion by continuous glucose monitoring between type 2 diabetic patients receiving biphasic insulin aspart 30 or biphasic human insulin 30. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005129	Falsche Intervention
146.	JPRN-UMIN000006765	Sulfonylurea therapy added on type 2 diabetes patients with poorly controlled insulin therapy in Juntendo. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006765	Falsche Population
147.	JPRN-UMIN000007009	Liraglutide versus insulin detemir , the effective switch from intensive insulin therapy to the once-daily injection in patients with well controlled type 2 diabetes : a randomized controlled trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007009	Falsche Population
148.	JPRN-UMIN000008815	The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008815	Falsche Population
149.	JPRN-UMIN000010311	Comparative efficacy of oral hypoglycemic agents to be added to biphasic insulin aspart-70 (BIAsp70) in Japanese type 2 diabetic patients by using continuous glucose monitoring system (CGMS). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010311	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
150.	JPRN-UMIN000017912	Combined use of long-acting insulin analogue, GLP-1 receptor agonist, and sulfonylurea in type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017912	Falsche Population
151.	NCT00006305	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006305	Falsche Vergleichstherapie
152.	NCT00032487	Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00032487	Falsche Vergleichstherapie
153.	NCT00035542	A Research Study to Determine the Safety and Efficacy of Glucovance Compared to Metformin and Glyburide in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035542	Falsche Population
154.	NCT00035568	A Research Study to Assess the Mechanism By Which Glucovance, Metformin, and Glyburide Work To Control Glucose Levels In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035568	Falsche Population
155.	NCT00035984	Evaluation of the Effect on Glucose Control of AC2993 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035984	Falsche Population
156.	NCT00039026	Evaluation of the Effect on Glucose Control of AC2993 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With a Sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00039026	Falsche Intervention
157.	NCT00044447	Evaluate the Role of Adding Amaryl to Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Patients Unresponsive to Maximum Dose Metformin & Thiazolidinedione. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00044447	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
158.	NCT00046462	Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00046462	Falsche Population
159.	NCT00082381	Effect of AC2993 Compared With Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Also Using Combination Therapy With Sulfonylurea and Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00082381	Falsche Population
160.	NCT00082407	Exenatide Compared With Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart in Patients With Type 2 Diabetes Using Sulfonylurea and Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00082407	Falsche Population
161.	NCT00099619	Comparing Exenatide and Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Patients for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099619	Falsche Vergleichstherapie
162.	NCT00116831	Rosiglitazone Versus a Sulfonylurea On Progression Of Atherosclerosis In Patients With Heart Disease And Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00116831	Falsche Population
163.	NCT00147836	Evaluation of the Effects of Different Interventions on Glycemic Control in Newly-Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00147836	Falsche Population
164.	NCT00150410	Demonstrate Exubera Works As Well As Avandia When Added To Sulfonylurea + Metformin In Controlling Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150410	Falsche Population
165.	NCT00159211	Abdominal Adipose Tissue Distribution in Type 2 Diabetic Patients Treated During 6 Months With Pioglitazone or Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159211	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
166.	NCT00160485	Glyburide Compared to Insulin in the Management of White‘s Classification A2 Gestational Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160485	Falsche Population
167.	NCT00184821	Ischemic Injury and Ischemic Preconditioning in Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00184821	Falsche Population
168.	NCT00232583	Preservation of Beta-cell Function in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00232583	Falsche Population
169.	NCT00258804	Insulin Glargine During and After the Period of Fasting in Ramadan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00258804	Keine RCT
170.	NCT00267683	Efficacy and Safety of Insulin Aspart Versus Glibenclamide in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00267683	Falsche Population
171.	NCT00269061	Study In Patients With Type 2 Diabetes Who Are Taking Metformin And Sulfonylurea, Metformin And Insulin, Or Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00269061	Falsche Population
172.	NCT00283049	Insulin Glargine Injection Treatment in Place of Thiazolidinedione (TZD), Sulfonylurea, or Metformin in Triple Agent Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Adult Subjects With Unsatisfactory Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00283049	Falsche Intervention
173.	NCT00313001	Effects of Biphasic Insulin Aspart 70/30 vs. Exenatide in Type 2 Diabetes Patients Not Reaching Blood Glucose Targets on Metformin and a Sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313001	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
174.	NCT00318656	24-Hour Glycemia: Rosiglitazone Versus Glimepiride In Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00318656	Falsche Population
175.	NCT00331851	Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00331851	Falsche Intervention
176.	NCT00333723	AVANDIA With Glyburide In African American And Hispanic Patients With Type 2 Diabetes Not Controlled by Glyburide Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00333723	Falsche Intervention
177.	NCT00343980	Safety and Efficacy of Inhaled Pre-prandial Human Insulin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00343980	Falsche Vergleichstherapie
178.	NCT00347100	Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00347100	Falsche Vergleichstherapie
179.	NCT00358124	Insulin Glargine v Rosiglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00358124	Falsche Population
180.	NCT00359112	AVANDAMET Versus Metformin And Sulphonylurea In People With Poorly Controlled Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00359112	Falsche Population
181.	NCT00360698	Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00360698	Falsche Population
182.	NCT00371306	Comparison of Glucovance to Insulin for Diabetes During Pregnancy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371306	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
183.	NCT00384215	Insulin Glargine [rDNA Origin] Injection vs Pioglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Monotherapy With Sulfonylurea or Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00384215	Falsche Vergleichstherapie
184.	NCT00427154	Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00427154	Falsche Vergleichstherapie
185.	NCT00474838	Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00474838	Falsche Vergleichstherapie
186.	NCT00494312	Safety Study of Pioglitazone Compared To Glyburide on Liver Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494312	Falsche Intervention
187.	NCT00515801	Sulfonylurea Effects on Glucagon Regulation During Hypoglycemia in Type 1 DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00515801	Falsche Population
188.	NCT00521742	Efficacy of Pioglitazone Compared to Glyburide in Treating Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Mild Cardiac Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00521742	Falsche Intervention
189.	NCT00521820	Safety Comparison of Pioglitazone and Glyburide in Type 2 Diabetes Subjects With Mild to Moderate Congestive Heart Failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00521820	Falsche Intervention
190.	NCT00550329	Bioequivalence Study Of Glucotrol XL 2.5 Mg Tablets. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00550329	Falsche Population
191.	NCT00562172	Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562172	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
192.	NCT00576784	Metabolic Effects of Pioglitazone in Type II Diabetic Patients Previously Treated With Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00576784	Falsche Vergleichstherapie
193.	NCT00608179	Glimepiride Induced Insulin Secretion Will be Inhibited by Hypoglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00608179	Falsche Population
194.	NCT00619697	Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00619697	Falsche Vergleichstherapie
195.	NCT00641056	Efficacy of Exenatide Once Weekly and Once-Daily Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin Alone or in Combination With Sulfonylurea (DURATION - 3). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00641056	Falsche Population
196.	NCT00641407	Bedtime Insulins and Oral Antihyperglycemic Drugs in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00641407	Falsche Population
197.	NCT00642915	Insulin Glargine Benefits in Japanese Pts Outside of Japan (US or Brazil). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642915	Keine RCT
198.	NCT00701090	A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090	Falsche Population
199.	NCT00708578	Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708578	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
200.	NCT00732524	Combination of Sulfonylureas and Insulin Glargine Outpatient Therapy for Unstable Diabetes and Impending DKA. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732524	Studiendauer zu kurz
201.	NCT00736515	Study of Combination Therapy of Gliclazide MR and Basal Insulin Versus Insulin Monotherapy to Treat Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736515	Falsche Vergleichstherapie
202.	NCT00747383	How Improvement in Control of Diabetes Influences the Production of a Hormone Produced in the Gut Which Improves the Release and Action of Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747383	Falsche Population
203.	NCT00783744	Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783744	Falsche Intervention
204.	NCT00804297	Octreotide for the Treatment of Sulfonylurea-Associated Hypoglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00804297	Falsche Intervention
205.	NCT00866658	GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Basal Insulin +/- Sulfonylurea (GETGOAL-L-ASIA). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866658	Falsche Population
206.	NCT00913367	Efficacy/Safety Study of Amaryl®M 1/500 mg Twice Daily Versus Amaryl® 4 mg Both in Combination With Lantus® in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00913367	Falsche Vergleichstherapie
207.	NCT00935805	Glycemic And Blood Pressure Control In Type 2 Diabetes, In A Primary Care Unit: A Staged Management Strategy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935805	Keine RCT

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
208.	NCT00960661	A Trial Comparing Two Therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960661	Falsche Population
209.	NCT01003184	Efficacy of Once-Weekly Exenatide Versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01003184	Falsche Population
210.	NCT01033773	Stop Emergency Room Visits for Hyperglycemia Project - District of Columbia (DC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01033773	Keine RCT
211.	NCT01051011	A Study to Compare Taspoglutide and Insulin Glargine in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01051011	Falsche Population
212.	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01062048	Keine RCT
213.	NCT01123980	Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01123980	Falsche Vergleichstherapie
214.	NCT01215331	Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215331	Falsche Population
215.	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269996	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
216.	NCT01336751	Lantus Versus Humalog Mix as add-on Therapy in Type Diabetes Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336751	Falsche Population
217.	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341717	Falsche Population
218.	NCT01420692	The Effects of Insulin Detemir and Gliclazide-MR Treatments on Endothelial Functions in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01420692	Falsche Population
219.	NCT01570660	Phielix et al.: Hepatic Fat Content and Adipokines. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01570660	Keine RCT
220.	NCT01584232	A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01584232	Falsche Vergleichstherapie
221.	NCT01648582	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01648582	Falsche Vergleichstherapie
222.	NCT01682759	A Study of the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-016). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682759	Falsche Population
223.	NCT01698775	A Study of MK-3102 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Chronic Kidney Disease or Kidney Failure on Dialysis (MK-3102-019). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01698775	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
224.	NCT01706211	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BRL 49653C in Non-insulin Dependent Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706211	Falsche Intervention
225.	NCT01720303	Efficacy and Safety of Repaglinide Combined With Insulin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01720303	Falsche Vergleichstherapie
226.	NCT01731431	Multicenter Randomized Trial of Non-inferiority Between Glyburide and Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01731431	Falsche Population
227.	NCT01755156	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy (MK-3102-024). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755156	Falsche Population
228.	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794143	Falsche Population
229.	NCT01812122	Effects of Vildagliptine and Glimepiride on Glucose Variability. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01812122	Falsche Population
230.	NCT01871558	Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01871558	Falsche Population
231.	NCT01998113	Glyburide and Metformin for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. Systematic Review. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998113	Keine RCT

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
232.	NCT02026310	Efficacy/Safety Study of Glimepiride to Type 2 Diabetes Patients Based on Metformin And Basal Insulin Treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02026310	Falsche Population
233.	NCT02027753	Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027753	Falsche Population
234.	NCT02029846	Glycemia in Diabetic Elders Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029846	Falsche Intervention
235.	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033889	Falsche Population
236.	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Falsche Population
237.	NCT02080377	A Feasibility Study Looking at the Use of Glibenclamide and metformin Versus standard Care in gestational diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02080377	Falsche Population
238.	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Falsche Population
239.	NCT02133118	Weight Trajectory in New Users of Sulfonylureas as Add on Therapy Next to Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133118	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
240.	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443922	Falsche Population
241.	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	Falsche Population
242.	NCT02624817	Long-Term Sulfonylurea Response in KCNJ11 Neonatal Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624817	Falsche Population
243.	NCT02624830	Long-Term Sulfonylurea Response in ABCC8 Neonatal Diabetes (SuResponsSUR). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624830	Falsche Population
244.	NTR660	Insulin combination therapy in type 2 diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR660	Falsche Population
245.	SLCTR/2014/024	Blood sugar control after bypass operation - insulin vs oral medication. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/024	Falsche Intervention
246.	TCTR20130422001	Evaluation of Glycemic Control after Sulfonylurea Withdrawal in Type 2 Diabetic Patients Treated with Combination of Oral Hypoglycemic Agents and Insulin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20130422001	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
247.	2004-000312-93	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metfor.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93	Falsche Population
248.	2004-000347-14	GALLANT 4 - A 52-week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre, Active-Controlled (Glibenclamide) Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Tesaglitazar Therapy when .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000347-14	Falsche Intervention
249.	2004-000349-40	Efficacy of Exenatide Compared with Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylurea for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000349-40	Falsche Vergleichstherapie
250.	2004-000514-38	4T study Treating to Target in Type 2 Diabetes A 36-month, Multi-centre, Open-label, Randomised, Parallel-group Trial Comparing the Safety, Efficacy and Durability of Adding a Basal Insulin versus .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000514-38	Falsche Intervention
251.	2004-001144-71	A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Tesaglitazar Therapy when Added to the Therapy of Pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001144-71	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
252.	2004-001258-94	One Year, Open-Label Outpatient, Parallel Group Trial Assessing the Impact of the Availability of Inhaled Insulin (Exubera®) on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Po.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001258-94	Falsche Intervention
253.	2004-001546-32	A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study to compare the effect of 24 weeks treatment with LAF237 (50 mg qd or bid) to placebo as add-on therapy to glimepiride in patients with .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001546-32	Falsche Intervention
254.	2004-002036-25	Comparison of three therapeutic strategies for treating type 2 diabetes mellitus patients poorly controlled with basal insulin associated with oral antidiabetic drugs.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002036-25	Falsche Population
255.	2004-002159-16	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glyc.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16	Falsche Population
256.	2004-002160-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety of MK-0431 Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002160-22	Falsche Intervention
257.	2004-002549-11	An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
258.	2004-003195-11	The effect of the co-administration of multiple oral doses of the fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) inhibitor CS-917 and glibenclamide on pharmacokinetics, safety and tolerability in diabetic pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003195-11	Falsche Intervention
259.	2004-005243-97	A Parallel-Group, Multi-Centre, Active-Controlled (Glibenclamide) Long Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005243-97	Falsche Intervention
260.	2005-000093-50	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50	Falsche Intervention
261.	2005-000407-34	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34	Falsche Intervention
262.	2005-001038-34	STUDY OF PITAVASTATIN 4 MG vs. ATORVASTATIN 20 MG (FOLLOWING UP-TITRATION) IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND COMBINED DYSLIPIDEMIA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001038-34	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
263.	2005-002614-38	COMPARISON OF TWO THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TREATING TYPE 2 DIABETIC PATIENTS POORLY CONTROLLED WITH BASAL INSULIN ASSOCIATED WITH ORAL ANTIDIABETIC DRUGS: 6-MONTH PROOF OF CONCEPT STUDY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002614-38	Falsche Population
264.	2005-003281-41	A factorial randomised trial of blood pressure lowering with a fixed low-dose perindopril-indapamide combination and intensive glucose control with a modified-release gliclazide-based regimen for t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003281-41	Falsche Intervention
265.	2005-003414-15	Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-1): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride versus glimepiride monotherapy versu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003414-15	Falsche Intervention
266.	2005-003415-71	Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003415-71	Falsche Population
267.	2005-003417-32	Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003417-32	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
268.	2005-004032-48	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study to Evaluate the Effect of Tesaglitazar 1 mg once daily on the Pharmacokinetics of Metformin Following Addition of Tesaglitazar to Me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004032-48	Falsche Population
269.	2005-004597-24	A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (1 mg, 5 mg and 10 mg administered orally once daily) over 12 weeks as ad.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004597-24	Falsche Population
270.	2005-004672-20	A Long-Term, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety of SYR110322 (SYR-322) in Subjects with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004672-20	Falsche Intervention
271.	2005-004798-60	A one-year multicentre, international, randomised, double-blind study with comparison of benfluorex (150 mg od to 150 mg tid) versus pioglitazone (30 mg od to 45 mg od) in combination with sulfonyl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004798-60	Falsche Intervention
272.	2005-004963-42	Estudio DURABLE: Evaluación de la DURAbilidad de la eficacia de insulina Basal frente a insulina Lispro de baja mEzclaDurabilidad de la insulina lispro de baja mezcla (insulina lispro LM) administr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004963-42	Falsche Vergleichstherapie
273.	2005-005448-21	Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005448-21	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
274.	2006-000924-15	A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of a fixed combination of fenofibrate and metformin vs metformin alone in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000924-15	Falsche Population
275.	2006-001240-30	Long term double blind comparison of gliclazide MR (30 to 120 mg daily per os) and rosiglitazone (4 to 8 mg daily per os) given in combination with metformin in type 2 diabetic patients.A 2-year in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001240-30	Falsche Population
276.	2006-001938-41	Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001938-41	Falsche Population
277.	2006-001982-41	An evaluation of the safety and effectiveness of combination therapy using the thiazolidinedione pioglitazone alongside insulin in type 2 diabetes mellitus.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001982-41	Falsche Population
278.	2006-002245-36	A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technos.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002245-36	Falsche Population
279.	2006-002271-41	Effects of Pioglitazone in Combination with Glimepiride in Comparison to Glimepiride Monotherapy on Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002271-41	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
280.	2006-002519-28	Ensayo PRIME DT2: Regímenes prandiales-basales de Insulina para mejorar la glucemia post-pandrial en Diabetes Tipo 2.Comparación de dos enfoques con terapia basal y en bolo en pacientes con Diabete.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002519-28	Falsche Vergleichstherapie
281.	2006-003138-13	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003138-13	Falsche Intervention
282.	2006-003288-29	A multi-national, open-labelled, randomised, parallel group, 4 week run-in and 26 weeks treat-to-target comparison of biphasic insulin aspart 30 once daily versus insulin glargine once daily both i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003288-29	Falsche Population
283.	2006-004421-28	A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS®) IN PATIE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004421-28	Falsche Intervention
284.	2006-004455-37	Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004455-37	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
285.	2006-004623-12	Inhaled human insulin with the AERx® iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, rando.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004623-12	Studiendauer zu kurz
286.	2006-005127-42	Effect of Prandial Treatment with Insulin Glulisine compared to Regular Human Insulin on Postprandial Endothelial Function and Microvascular Stress in Type 2 Diabetic Patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005127-42	Falsche Vergleichstherapie
287.	2006-005192-18	A 1-YEAR, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CP-945,598 IN THE TREATMENT OF OVERWEIGHT, ORAL AGENT-TREATED SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABET.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18	Falsche Intervention
288.	2006-005385-39	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Multinational Study to Assess Glycemic Control with Rimonabant in Comparison with Glimepiride over 1 Year in Overweight/Obese Type 2 Diabeti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005385-39	Falsche Population
289.	2006-006092-21	Effect on glycaemic control of liraglutide or exenatide added to metformin, sulphonylurea or a combination of both in subjects with type 2 diabetes A 26-week randomised, open-label, active compara.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006092-21	Falsche Intervention
290.	2006-007031-27	Effects of insulin treatment on postprandial platelet activation in patients with NIDDM: a placebo-controlled dose-response study with insulin aspart (Novorapid®). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007031-27	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
291.	2006-007070-30	Farmakokinetik och effekt av glipizid på insulin och glukos hos patienter med nyupptäckt typ 2-diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007070-30	Keine RCT
292.	2007-000145-35	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabete.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35	Falsche Population
293.	2007-000353-65	Weight gain, eating patterns, and development of body composition during initiation of basal insulin therapy: a comparison of insulin detemir and insulin glargine. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000353-65	Falsche Intervention
294.	2007-000486-38	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing SYR-322 Alone and Combination SYR-322 with Pioglitazone versus Placebo on Postprandial Lipids in Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000486-38	Falsche Intervention
295.	2007-000497-23	Do sulphponylureas preserve cortical function during hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and hypoglycaemia unawareness?. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000497-23	Falsche Population
296.	2007-000594-29	The use of glycaemic response to sulphonylureas as a tool to investigate Type 2 diabetes pathophysiology. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000594-29	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
297.	2007-002450-28	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002450-28	Falsche Population
298.	2007-002462-35	A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002462-35	Falsche Population
299.	2007-002476-33	Ensayo clínico abierto y aleatorizado con tres grupos paralelos con ajuste de dosis y 16 semanas de tratamiento para comparar la administración una vez al día de insulina SIAC 30(B), SIAC 45(B) e .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002476-33	Falsche Vergleichstherapie
300.	2007-002957-22	Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002957-22	Falsche Population
301.	2007-003077-44	Effects of Pioglitazone on Endothelial progenitor cells in type 2 diabetic patients with vascular complications - The SPLENDOR Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003077-44	Falsche Intervention
302.	2007-003393-25	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003393-25	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
303.	2007-003430-42	A Phase 1, Repeated Single-Dose, Double Blind, Randomized Five Treatment Controlled Safety and Pharmacological Response Evaluation Trial of MKC253 Inhalation Powder in Adult Male and Postmenopausal.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003430-42	Falsche Intervention
304.	2007-003529-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003529-26	Falsche Intervention
305.	2007-003548-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003548-32	Falsche Intervention
306.	2007-003723-21	A multi-center, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the safety and tolerability of 24 weeks treatment with vildagliptin (50 mg qd) versus placebo in patients with type 2 diabetes an.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003723-21	Falsche Intervention
307.	2007-003808-35	Dose ranging study of S 44497 administered orally once daily for four weeks in type 2 diabetic patients. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, phase II study versus placebo and gli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003808-35	Falsche Intervention
308.	2007-003998-55	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 Saxaglipti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
309.	2007-004585-40	A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two ye.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004585-40	Falsche Population
310.	2007-005061-36	Comparación de un régimen de insulina lispro premezclada (proporción baja, 25/75; y proporción media, 50/50) con un régimen de inyecciones separadas de insulina basal y en bolos, en pacientes con d.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005061-36	Falsche Vergleichstherapie
311.	2007-005220-33	A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapaglif.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33	Falsche Intervention
312.	2007-005317-19	The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, parallel-group.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005317-19	Falsche Population
313.	2007-005534-36	The effect of Exenatide on satiety, metabolic parameters and regional brain activation in response to nutrient ingestion in Type 2 diabetes.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005534-36	Falsche Intervention
314.	2007-005881-11	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
315.	2007-005931-27	A 24-Week Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphony.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27	Falsche Intervention
316.	2007-006109-26	Impact of Insulin Glargine compared to Insulin Detemir in combination with Metformin (BOT) on prandial beta cell function and overall metabolic control in type 2 diabetic patients with insufficient.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006109-26	Falsche Vergleichstherapie
317.	2007-006640-22	Superioridad de insulina glargina Lantus frente a NPH: “Tratar hasta alcanzar la Normoglucemia”. Comparación del efecto de insulina glargina vs insulina NPH en pacientes con diabetes mellitus de t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006640-22	Falsche Vergleichstherapie
318.	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007805-58	Falsche Intervention
319.	2008-000959-10	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide in Elderly Subjects with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000959-10	Falsche Intervention
320.	2008-001050-40	A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multi-national, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
321.	2008-001092-29	„Effect of glimepiride on glycemic control in patients with typ 2 diabetes treated with insulin and metformin“. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001092-29	Falsche Population
322.	2008-001184-11	Effect of prandial treatment with insulin VIAjectTM compared to regular human insulin and insulin lispro on postprandial endothelial function and microvascular stress in type 2 diabetic patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001184-11	Falsche Intervention
323.	2008-001243-18	A 28 week extension to a 24 week multi-center, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the safety and tolerability of vildagliptin (50 mg qd) versus placebo in patients with type 2 diab.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001243-18	Falsche Intervention
324.	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11	Falsche Intervention
325.	2008-001855-23	A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001855-23	Falsche Population
326.	2008-003640-11	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Co-Administration of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
327.	2008-004790-18	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18	Falsche Intervention
328.	2008-005012-41	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41	Falsche Intervention
329.	2008-005032-33	Single center, exploratoric, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and tolerability of vinpocetine in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005032-33	Falsche Intervention
330.	2008-005263-34	The effect of insulin therapy on beta-cell survival in patients with Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) 3. A 2 year, single-centre, open-label, randomised, parallel-group trial comparing.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005263-34	Falsche Population
331.	2008-005616-40	A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Arm Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0941 Compared to Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005616-40	Falsche Population
332.	2008-005771-10	A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
333.	2008-005776-27	A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combinatio.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27	Falsche Intervention
334.	2008-006719-20	TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20	Falsche Intervention
335.	2008-006720-62	Ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado con placebo para estudiar la seguridad y la eficacia de la adición de sitagliptina (MK-0431) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que pr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62	Falsche Population
336.	2008-007444-34	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007444-34	Falsche Intervention
337.	2008-007660-41	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared Wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41	Falsche Intervention
338.	2008-007661-24	Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la albiglutida en comparación con la insulina en sujetos con diabetes .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007661-24	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
339.	2008-007664-42	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glim.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007664-42	Falsche Population
340.	2009-009320-36	A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared Wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36	Falsche Population
341.	2009-009500-39	A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009500-39	Falsche Population
342.	2009-010221-39	An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39	Falsche Intervention
343.	2009-010662-28	A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28	Falsche Population
344.	2009-010830-23	Efficacy of Once-Weekly Exenatide versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Metformin Alone or in Combination with Sulphonylurea. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010830-23	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
345.	2009-010913-59	Health Assessment, Patient treatment satisfaction and Quality-of-Life in insulin-naive type 2 diabetes Patients uncontrolled on OHA treatment initiating basal insulin therapy with either insulin gl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010913-59	Falsche Vergleichstherapie
346.	2009-010967-18	Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010967-18	Falsche Population
347.	2009-011271-78	A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78	Falsche Population
348.	2009-011398-33	BEGIN™: EASY AM A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33	Falsche Population
349.	2009-011399-31	BEGIN™: EASY PM A trial comparing the efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31	Falsche Population
350.	2009-011965-10	A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of JTT-130 Administered Twice Daily for 24 Weeks in Tre.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011965-10	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
351.	2009-012011-17	Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly versus Liraglutide in subjects with type 2 diabetes and inadequate glycemic control treated with lifestyle modification and oral antidiabetic medications. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012011-17	Falsche Intervention
352.	2009-012140-16	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012140-16	Falsche Intervention
353.	2009-012213-22	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Sitagliptin-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Rena.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22	Falsche Intervention
354.	2009-012597-13	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Background Treatment wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012597-13	Falsche Intervention
355.	2009-012612-41	A 4-month, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Controlled, Multi-centre, Parallel-Group study, with an Optional 2-Month Extension, to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of AZD1656.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012612-41	Falsche Population
356.	2009-012776-27	The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
357.	2009-012816-41	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41	Falsche Population
358.	2009-013157-15	A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013157-15	Falsche Intervention
359.	2009-013328-21	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multiple Dose, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of BGP-15 when Administered Orally Once or Twice Daily as Add-on T.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013328-21	Falsche Population
360.	2009-013549-27	A randomised double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group study investigating the efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013549-27	Falsche Population
361.	2009-013668-38	A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013668-38	Falsche Population
362.	2009-014727-23	Multi-center, randomized, open-label, two-parallel arm, intervention trial comparing DPP-IV inhibitor Vildagliptin with Glibenclamide (Glyburide) in achieving and maintaining good blood glucose con.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014727-23	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
363.	2009-014803-30	Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucémico en pacientes con .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014803-30	Falsche Population
364.	2009-015255-25	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015255-25	Falsche Intervention
365.	2009-015993-37	Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients – Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015993-37	Falsche Population
366.	2009-016007-39	A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of LY2599506 Given as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016007-39	Studiendauer zu kurz
367.	2009-016179-31	A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31	Falsche Intervention
368.	2009-016244-39	A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 dia.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
369.	2009-016258-41	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016258-41	Falsche Population
370.	2009-016366-88	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88	Falsche Population
371.	2009-016604-23	A multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to compare the effect of a subcutaneous canakinumab administration to placebo in patients with Impaired Glucose Tolerance or patie.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016604-23	Falsche Population
372.	2009-016761-29	A 48-WEEK PHASE II, RANDOMISED, DOUBLE BLINDED PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE TRIAL ON LIRAGLUTIDE'S SAFETY, EFFICACY AND ACTION ON LIVER HISTOLOGY AND METABOLISM IN OVERWEIGHT PA.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016761-29	Falsche Population
373.	2009-016971-31	A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group safety and efficacy study of linagliptin (5 mg administered orally once daily) over 12 weeks followed by a 40 week double-bl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016971-31	Falsche Intervention
374.	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: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
375.	2009-017524-36	A Phase III, Multicenter, Double-blind, Active-Controlled, 52-Week Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36	Falsche Intervention
376.	2010-018318-62	A Phase III, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on a Sulfon.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62	Falsche Population
377.	2010-018437-21	A 24-week, multicenter, international, randomized (1:1), parallel-group, open-label, comparative study of insulin glargine versus liraglutide in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes treated .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018437-21	Falsche Population
378.	2010-019428-30	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb tudy to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019428-30	Falsche Population
379.	2010-019665-28	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SEQUENTIAL DOSE ESCALATION STUDY OF THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF SINGLE SUBCUTANEOUS DOSES OF HM11260C IN ADULT.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019665-28	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
380.	2010-020053-14	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diab.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Falsche Population
381.	2010-020193-42	A comparative study of the effects of Liraglutide and Acarbose on glycaemic control, weight and Health-Related Quality-of-life(HRQOL) in Overweight type 2 Diabetic patients on Oral Hypoglycemic Age.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020193-42	Falsche Population
382.	2010-020234-26	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020234-26	Falsche Intervention
383.	2010-020458-33	A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, pilot study of 1:1 and 20:1 ratio of formulated GW42003: GW42004 plus GW42003 and GW42004 alone in the treatment of dyslipidaemia in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020458-33	Falsche Intervention
384.	2010-021097-11	A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiri.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021097-11	Falsche Population
385.	2010-021236-34	Pilot study to assess the difference in glycemic profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021236-34	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
386.	2010-021516-42	Two Approaches to Escalate Lispro Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Achieving Adequate Glycemic Control on Basal Insulin Therapy and Oral Agents Alone. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42	Falsche Population
387.	2010-022304-50	A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec three times weekly in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50	Falsche Population
388.	2010-022337-29	A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29	Falsche Population
389.	2010-022658-18	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients ≥70 years (drug-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022658-18	Falsche Intervention
390.	2010-022695-31	Effects on subclinical heartfailure in type 2 diabetic subjects on liraglutide treatment versus glimepiride both in combination with metformin.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022695-31	Falsche Intervention
391.	2010-022718-17	A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
392.	2010-023759-27	A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of a Sitagliptin-Based Treatment Paradigm to a Liraglutide-Based Treatment Paradigm in Patients Wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27	Falsche Population
393.	2010-023915-33	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by sitagli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33	Falsche Population
394.	2010-024051-93	Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination with Insulin Glargine and Metformin in Adults with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024051-93	Falsche Population
395.	2011-000284-27	A Randomised Controlled Trial for People with Established Type 2 Diabetes during Ramadan: Liraglutide versus a Sulphonylurea and/or Pioglitazone. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000284-27	Falsche Intervention
396.	2011-000942-39	Effects of thyroid hormone treatment on mitochondrial function, ectopic fat accumulation, insulin sensitivity and brown adipose tissue in type 2 diabetes mellitus.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000942-39	Falsche Intervention
397.	2011-000997-77	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ranolazine When Added to Glimepiride in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000997-77	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
398.	2011-001538-41	The impact of the combination of the GLP-1 analogue liraglutide (Victoza) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on diabetes control. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001538-41	Falsche Intervention
399.	2011-001712-61	A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metfo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001712-61	Falsche Population
400.	2011-001731-24	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Glimepiride When Used in Combination with Metfor.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001731-24	Falsche Population
401.	2011-002231-26	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg once da.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26	Falsche Population
402.	2011-003335-63	Effects of liraglutide on β-cell function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. A randomized, controlled, parallel groups, open-label, phase II study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003335-63	Falsche Population
403.	2011-003600-20	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Co-Administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
404.	2011-004286-32	Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004286-32	Falsche Population
405.	2011-004622-96	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabet.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96	Falsche Population
406.	2011-004665-32	The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32	Falsche Population
407.	2011-005206-30	A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF PF-04937319 AND GLIMEPIRIDE IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES M.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005206-30	Falsche Population
408.	2011-005499-41	A double blind, double dummy, randomised, multi-centre study to assess the tolerability and efficacy profile of vildagliptin compared to gliclazide as dual therapy with metformin in Muslim patients.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005499-41	Falsche Intervention
409.	2011-006049-14	Vildalgliptin and Glucose Variability in Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006049-14	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
410.	2011-006054-82	Efficacy and safety assessment of two schemes of oral administration of once-daily extended release metformin (metformin XR) in type 2 diabetic patients previously treated with metformin in combina.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006054-82	Falsche Intervention
411.	2012-000027-40	An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately con.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000027-40	Falsche Population
412.	2012-000140-97	The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97	Falsche Intervention
413.	2012-000179-17	Effect of Linagliptin in comparison with Glimepiride as add on to Metformin on postprandial beta cell function, postprandial metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000179-17	Falsche Population
414.	2012-000209-63	The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63	Falsche Population
415.	2012-000311-87	A long-term, randomized, open-labeled, parallel-group trial to compare the effects of liraglutide and sulphonilurea both in combination with metformin on clinical, endothelial and image markers of .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000311-87	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
416.	2012-000373-23	A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000373-23	Falsche Population
417.	2012-000592-17	The effects of GLP-1 in Maturity- onset diabetes of the young (MODY). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000592-17	Falsche Population
418.	2012-001143-46	A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic c.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001143-46	Falsche Vergleichstherapie
419.	2012-002309-23	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002309-23	Falsche Population
420.	2012-002332-85	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-3102 Versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus with Moderate or Severe Chronic Kidn.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002332-85	Falsche Intervention
421.	2012-002346-20	A 26-week trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart BID and insulin degludec OD plus insulin aspart in subjects with type 2 Diabetes Mellitus treated with basal insulin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002346-20	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
422.	2012-002414-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002414-39	Falsche Intervention
423.	2012-002422-78	Impact of liraglutide on cardiac function and structure in young adults with type 2 diabetes: an open lable, randomised active-comparator trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002422-78	Falsche Intervention
424.	2012-002603-17	A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002603-17	Falsche Intervention
425.	2012-002612-10	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002612-10	Falsche Population
426.	2012-003670-11	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003670-11	Falsche Population
427.	2012-004045-33	A dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the efficacy and safety of 4 doses of imeglimin after 24 weeks of treatment in subjects with type.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004045-33	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
428.	2012-004096-38	A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine thre.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38	Falsche Population
429.	2012-005583-10	Efficacy and safety of FIAsp in a basal-bolus regimen versus basal insulin therapy, both in combination with metformin in adult Subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005583-10	Falsche Population
430.	2013-000007-17	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Oral TAK-875 50 mg Compared With Placebo as an Add-On to Glimepiride .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000007-17	Falsche Intervention
431.	2013-000225-30	A DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE DOSE AND MULTIPLE-DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND PROOF OF CONCEPT OF DM-199 IN HEALTHY SUBJECTS.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000225-30	Falsche Intervention
432.	2013-000301-23	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus For Whom Metformin is Ina.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000301-23	Falsche Intervention
433.	2013-001473-24	An Individualized treatment approach for older patients: A randomized, controlled study in type 2 diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
434.	2013-002518-11	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN (MK-8835/PF-04971729) IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES ME.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11	Falsche Intervention
435.	2013-002955-13	Effects of Vildaglipin and Glimepiride on Glycemic Variability and on Cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002955-13	Falsche Population
436.	2013-003131-30	A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30	Falsche Population
437.	2013-003132-79	A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combinati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79	Falsche Intervention
438.	2013-003171-35	A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35	Falsche Population
439.	2013-003290-95	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
440.	2013-003582-34	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34	Falsche Population
441.	2013-004042-42	A study to investigate the potential renoprotective role of sodium-glucose transporter-2 (SGLT-2) antagonist Dapagliflozin in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004042-42	Falsche Intervention
442.	2013-004275-12	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of LY2409021 Compared to Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12	Falsche Intervention
443.	2013-004392-12	Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12	Falsche Population
444.	2013-004706-25	A Feasibility study looking at the use of Glibenclamide and metformin versus standard Care in gestational diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004706-25	Falsche Population
445.	2014-003107-29	A Phase IIb, double blind, randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of two Aramchol doses versus placebo in patients with Non-Alcoholic- Steatohepatitis (NASH).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003107-29	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
446.	2014-003313-28	SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003313-28	Falsche Population
447.	2014-003502-33	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Weekly Exenatide Therapy Added to Titrated Basal Insulin Glarg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003502-33	Falsche Population
448.	2014-003708-62	A 32-week randomised, multinational, treat-to-target, open label, parallel group comparison of stepwise insulin intensification of biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 and basal-bolus therapy with in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003708-62	Falsche Population
449.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 104-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Saf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18	Falsche Population
450.	2014-004643-12	Post-marketing study of Amaryl® (Glimepiride) in patients with type 2 diabetes to investigate pediatric and adult population pharmacokinetics [multicenter, non-comparative, 12-28 weeks, non-blind t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004643-12	Falsche Population
451.	2014-005639-15	A 104 week clinical trial comparing long term glycaemic control of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005639-15	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
452.	2015-001167-39	Studio nazionale, randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli per confrontare l'efficacia e la sicurezza di due diversi approcci con algoritmo di titolazione (gestito dal medico vs ges.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001167-39	Falsche Intervention
453.	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	Falsche Intervention
454.	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: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33	Falsche Vergleichstherapie
455.	2015-001831-18	A twenty six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of Toujeo® compared to standard of care insulin for ini.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001831-18	Falsche Intervention
456.	2015-001832-39	A twenty-six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of transition to Toujeo compared to standard of care in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001832-39	Falsche Population
457.	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: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
458.	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: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Falsche Population
459.	2015-003337-10	A Double Blind, Placebo-Controlled, Phase 2A Mechanistic Study to Evaluate the Effect of ISIS 449884 (ISIS-GCGRRX an Antisense Inhibitor of the Glucagon Receptor) on Hepatic Lipid and Glycogen Cont.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003337-10	Falsche Population
460.	2015-003818-24	A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 12-week treatment with the sodium-glucose linked trans.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24	Falsche Population
PharmNet.Bund			
461.	2004-002159-16	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
462.	2005-005448-21	Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
463.	2006-001240-30	Long term double blind comparison of gliclazide MR (30 to 120 mg daily per os) and rosiglitazone (4 to 8 mg daily per os) given in combination with metformin in type 2 diabetic patients.A 2-year international, multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study followed by a 2-year double blind extension.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
464.	2006-001938-41	Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
465.	2006-002271-41	Effects of Pioglitazone in Combination with Glimepiride in Comparison to Glimepiride Monotherapy on Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
466.	2006-004421-28	A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS®) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WHO ARE POORLY CONTROLLED ON A COMBINATION OF TWO OR MORE ORAL AGENTS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
467.	2006-005047-28	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED,PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RIVOGLITAZONE AS MONOTHERAPY TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
468.	2006-005127-42	Effect of Prandial Treatment with Insulin Glulisine compared to Regular Human Insulin on Postprandial Endothelial Function and Microvascular Stress in Type 2 Diabetic Patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
469.	2006-006025-73	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Determine the Efficacy and Safety of the Addition of SYR-322 25 mg versus Dose Titration from 30 mg to 45 mg of ACTOS® Pioglitazone HCl in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Control on a Combination of Metformin and 30 mg of Pioglitazone HCl Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
470.	2007-000353-65	Weight gain, eating patterns and development of body composition during initiation of basal insulin therapy: a comparison of insulin determir and insulin glargine. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
471.	2007-002462-35	A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes failing on OAD treatment.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
472.	2007-002957-22	Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
473.	2007-004864-29	A Prospective Randomized Trial to Compare Basal Bolus therapies that use either Insulin Lispro Protamine Suspension or Insulin Glargine together with Lispro Insulin in Patients with Type 2 Diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
474.	2007-005317-19	The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational trial with a 26-week extension. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
475.	2007-005881-11	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with sulfonylurea.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
476.	2007-006109-26	Impact of Insulin Glargine compared to Insulin Detemir in combination with Metformin (BOT) on prandial beta cell function and overall metabolic control in type 2 diabetic patients with insufficient metabolic control during OAD Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
477.	2007-007970-47	Central nervous effects of exendin-4 on hunger and satiety in obesity and diabetes mellitus type 2: an fMRI study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
478.	2008-001184-11	Effect of prandial treatment with insulin VIAjectTM compared to regular human insulin and insulin lispro on postprandial endothelial function and microvascular stress in type 2 diabetic patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
479.	2008-001243-18	A 28 week extension to a 24 week multi-center, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the safety and tolerability of vildagliptin (50 mg qd) versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal insufficiency. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
480.	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
481.	2008-001855-23	A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin and sulphonylurea combination therapy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
482.	2008-005012-41	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
483.	2008-005776-27	A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
484.	2008-006719-20	TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
485.	2008-007335-40	A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
486.	2009-009500-39	A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects with Type 2 Diabetes who were previously treated by basal insulin Glargine with either Metformin or Metformin and Sulfonylurea. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
487.	2009-010913-59	Health Assessment, Patient treatment satisfaction and Quality-of-Life in insulin-naive type 2 diabetes Patients uncontrolled on OHA treatment initiating basal insulin therapy with either insulin glargine or NPH insulin added to therapies with oral hypoglycemic agents. A multicenter, prospective, crossover, open randomized clinical phase-IV trial.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
488.	2009-012816-41	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
489.	2009-013157-15	A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. The CAROLINA Trial.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
490.	2009-016007-39	A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of LY2599506 Given as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz
491.	2009-016604-23	A multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to compare the effect of a subcutaneous canakinumab administration to placebo in patients with Impaired Glucose Tolerance or patients with Type 2 Diabetes treated with differing baseline diabetes therapies.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
492.	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 daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
493.	2010-020053-14	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sulphonylurea Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
494.	2010-022337-29	A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
495.	2010-022718-17	A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (incl. 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different back-ground therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
496.	2011-001712-61	A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metformin in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy or metformin in combination with one additional oral antidiabetic drug (OAD).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
497.	2011-004286-32	Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy - Untersuchung des Effektes der zusätzlichen Gabe von Vildagliptin auf Biomarker der Funktion von Beta-Zellen und kardiovaskulärem Risiko bei Patienten mit einer nicht ausreichenden metabolischen Kontrolle durch eine Metformin-Monotherapie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
498.	2011-004665-32	The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
499.	2012-000027-40	An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with insulin glargine with or without metformin.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
500.	2012-000140-97	The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine Ergebnisse
501.	2012-000373-23	A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
502.	2012-001143-46	A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic control on their current sulfonylurea monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
503.	2012-002414-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
504.	2012-002603-17	A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin 5 mg for 24 weeks in type 2 diabetes patients, with micro- or macroalbuminuria (. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
505.	2012-004096-38	A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine with or without metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
506.	2013-000301-23	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus For Whom Metformin is Inappropriate due to Intolerance or Contraindication. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
507.	2013-003131-30	A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus T2DM. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
508.	2013-003171-35	A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
509.	2013-004392-12	Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
510.	2014-003107-29	A Phase IIb, double blind, randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of two Aramchol doses versus placebo in patients with Non-Alcoholic- Steatohepatitis (NASH).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
511.	2014-003313-28	SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
512.	2015-001831-18	A twenty six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of Toujeo® compared to standard of care insulin for initiating basal insulin in insulin naïve patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus, with 6 month extension. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 06.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention

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 4-143 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 4-143 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181040

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Kurzzeitphase (24 Wochen): Primäres Ziel Veränderung des HbA1c-Wertes (ausgehend vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Saxagliptin 2 mg+Glibenclamid gegenüber Saxagliptin 5 mg+Glibenclamid oder Placebo+Glibenclamid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Einnahme einer submaximalen Dosis an Sulfonylharnstoff für mindestens 2 Monate haben. Sekundäre Ziele Veränderung des FPG-Wertes (Nüchternblutzucker, ausgehend vom Ausgangswert) Anteil an Probanden, die eine HbA1c-Wert <7,0% erreicht haben Veränderung des AUC (ausgehend vom Ausgangswert) von 0 bis 180 min des Plasmablutzuckers während des OGTT Anschließende Langzeitphase (12 Monate): Sicherheit und Verträglichkeit der Saxagliptin+Glibenclamid-Dosen während der gesamten Studie Sicherheit und Verträglichkeit des Saxagliptin+Glibenclamid+Metformin-Dosen während der Langzeitphase (12 Monate)
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte, dreiarmige Phase-III-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Patienteneinwilligung Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine submaximale Dosis an Sulfonylharnstoff für mindestens 2 Monate eingenommen haben HbA1c ≥7,5% und ≤10% bei der ersten Visite HbA1c ≥7% und MFPG ≥140 mg/dL oder MFWBG ≥131 mg/dL oder FPG ≥140 mg/dL bei Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nüchtern C-Peptid Konzentration ≥1,0 mg/mL BMI ≤40 kg/m^2 Männer und Frauen ≥18 und ≤77 Frauen dürfen nicht stillen und nicht schwanger sein, zudem müssen Frauen im gebärfähigen Alter entsprechende Vorkehrungen zur Verhütung treffen 72 Stunden vor Studienmedikation muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen <u>Ausschlusskriterien:</u> Frauen im gebärfähigen Alter, die keine akzeptablen Verhütungsmittel nehmen können oder möchten, Schwangere, Stillende Schlecht kontrollierte Diabetes Vorerkrankungen an diabetischer Ketoazidose, hypoglykämischem nicht-ketotischem Koma, fortschreitendem Nierenversagen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, Hämoglobinopathie, infektiösen Lebererkrankungen, Insulintherapie innerhalb eines Jahres zum Screeningzeitpunkt Signifikante kardiale Vorerkrankung Chronische oder wiederholte periodische Corticoide psychische Probleme Immunsystemgeschwächte Blut- oder Plasmaspende in den letzten 3 Monaten Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage (ausgehend von der 1. Medikation) Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann Lebererkrankungen Serumkreatinin ≥2,0 mg/dL Kreatininkinase ≥3x größer als die obere Normgrenze Anämie Absolute Lymphozytenanzahl ≤1.000 Zellen/mm^3 Blutblättchenanzahl ≤140.000 Zellen/µL Abnormaler TSH- und T4-Wert Kontraindikation bei Saxagliptin, Glibenclamid und Metformin Anwendung einer Antihypoglykämie-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie innerhalb 12 Wochen vor Screening Behandlung mit Cytochrom P450 3A4-Inhibitor oder Induktor Frühere Behandlung mit Saxagliptin oder einem DPP-4-Inhibitor Vollzug einer Haftstrafe oder in psychischer oder physischer Behandlung befindend
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt von 88 Investoren an 86 Zentren in 13 Ländern: USA (28 Zentren), Brasilien (10 Zentren), Mexiko (10 Zentren), Argentinien (6 Zentren), Israel (6 Zentren), Korea (6 Zentren), Südafrika (4 Zentren), Peru (4 Zentren), Philippinen (4 Zentren), Taiwan (3 Zentren), Hong Kong (2 Zentren), Puerto Rico (2 Zentren), Singapur (1 Zentrum)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Saxagliptin 2.5 mg+Glibenclamid (offen) 7,5 mg versus Saxagliptin 5 mg+Glibenclamid (offen) 7,5 mg versus Placebo+Glibenclamid (verblindet) 2,5 mg + Glibenclamid (offen) 7,5 mg Hierbei kann Saxagliptin und Glibenclamid ab-/auftitriert werden Falls eine andauernde Hyperglykämie besteht, kann bis zu 2.500 mg Metformin zusätzlich eingenommen werden, danach darf Glibenclamid nicht mehr ab-/auftitriert 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>Kurzzeitphase (nach 24 Wochen):</u> Primäres Ziel Veränderung des HbA1c-Wertes (ausgehend vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Saxagliptin 2 mg +Glibenclamid gegenüber Saxagliptin 5 mg+Glibenclamid oder Placebo +Glibenclamid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Einnahme einer submaximalen Dosis an Sulfonylharnstoff für mindestens 2 Monate haben. Sekundäre Ziele Veränderung des FPG-Wertes (ausgehend vom Ausgangswert) Anteil an Probanden, die eine HbA1c-Wert <7,0% erreicht haben Veränderung des AUC (ausgehend vom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausgangswert) von 0 bis 180 min des postprandialen Blutzuckers während des OGTT Veränderung der Funktion der β-Zellen (gemessen anhand HOMA-2β) Veränderung der Insulinresistenz (gemessen anhand HOMA-2IR) Veränderung von nüchtern Glukagon, Insulin und C-Peptid, sowie deren Konzentrationen und Konzentrationsdifferenzen nach 0, 30, 60, 120 und 180 min mit einem OGTT Veränderung der Insulinsensitivität und β-Zellfunktion ausgehend von den vorher aufgelisteten Messungen des OGTT Veränderung des BMI, Taillenumfanges und Gewichts Anteil der Probanden unterteilt in Kategorien nach angegebenem glykämischen Wert Veränderung in Prozent des Total-C, LDL-C, HDL-C, TG und FFA Veränderung von hs-CRP, PAI-1, Fibrinogen und IL-6 Anteil der Probanden zu den Zeitpunkten 4, 6, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen, die eine vorher festgelegte Schranke des Glykämiewertes überschreiten und daher Metformin einnehmen Anzahl unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse Laborwerte Elektrokardiogramm Vitalwerte <u>Langzeitphase (12 Monate):</u> Sicherheit und Verträglichkeit der Saxagliptin +Glibenclamid-Dosen während der gesamten Studie Sicherheit und Verträglichkeit des Saxagliptin+Glibenclamid+Metformin-Dosen während der Langzeitphase (12 Monate)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Überlegenheitsstudie, Paarvergleich der unterschiedlichen Saxagliptin-Dosen mit Placebo-Gruppe über Dunnett's Adjustierungstest, pro Test Signifikanzniveau von 0,027, um das globale Signifikanzniveau von 0,05 einzuhalten, Standardabweichung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von 1,2% aus Phase II Studie abgeleitet, Unterschied des gemittelten HBA1C von 0.4%, Power von 90%, 15% Drop-out-Rate -> 780 Probanden sind notwendig (260 pro Gruppe)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vorzeitiger Studienabbruch: Rückzug der Patienteneinwilligung Schwangerschaft Vollzug einer Haftstrafe, Entdeckung einer psychischen oder physischen Erkrankung MFPG ≥270 mg/dL oder MFWBG ≥249 mg/dL nach 2 Wochen Auftreten von unerwünschten Ereignissen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen Patienteneinwilligung.
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. Zentren rufen bei Eintritt in Einführungsphase direkt beim IVRS an. IVRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a)verblindet b)verblindet c)verblindet Doppel-dummy-Medikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Design der Darreichungsform, verblindete Verpackung mit Abreisetikett zur Entblindung in Notfällen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> Lead-in-Analyse Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Placebo-Lead-in Medikation eingenommen haben Randomisierte Analyse Set:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Patienten mit Randomisierungscode, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten. Auswertbare Analyse Set: Teilpopulation des randomisierten Analyse Sets, die keine Protokollverletzungen aufweisen, welche den primären Endpunkt signifikant beeinflussen Behandelte Analyse Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation während der Kurzzeitphase eingenommen haben Rescued Analyse Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Notfallmedikaments während der Kurzzeit und Langzeitphase erhalten haben Responder Analyse Set: Teilpopulation des randomisierten Analyse Sets, die ohne Notfallmedikation 24 Wochen vollendet haben, deren HBA1C-Wert <7% ist und die Langzeitphase begonnen haben Kurzzeit Analyse Set: Teilpopulation des randomisierten Analyse Sets, die ohne Notfallmedikation 24 Wochen vollendet haben und die Langzeitphase begonnen haben <u>Methodik:</u> Wirksamkeit: Zeitanalyse bis zur ersten Notfallmedikation oder Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit Repeated-Measurements-Analyse über ein gemischtes-Modell um die mittlere Veränderung zu analysieren ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe als Effekt und Anfangswert als Kovariable für die Analyse der stetigen Endpunkte Punktschätzer und 95%–KI für die Veränderung jeder Saxagliptin-Gruppe gegenüber Placebo Prozentuale mittlere Veränderung zwischen Woche 24 und Woche in der Langzeitphase mit KI aus Fieller's Theorem Häufigkeitstabellen für kategoriale Endpunkte mit exakten 95%–KI Kaplan-Meier Plot für Zeit bis Abbruch wegen Mangel an Wirksamkeit Sicherheit Sensitivitätsanalyse Auswertung der unerwünschten Ereignisse, Labortestergebnisse, Elektrokardiogramme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Vitalparameter Kaplan-Meier-Plots
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unerwünschte Ereignisse: Alter, Geschlecht und 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) 248 vs. 253 vs. 267 b) 248 vs. 253 vs. 267 c) 248 vs. 253 vs. 267 davon 42 vs. 41 vs. 78 ohne Notfallbehandlung mit Metformin
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	04/2006 – 09/2008
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.

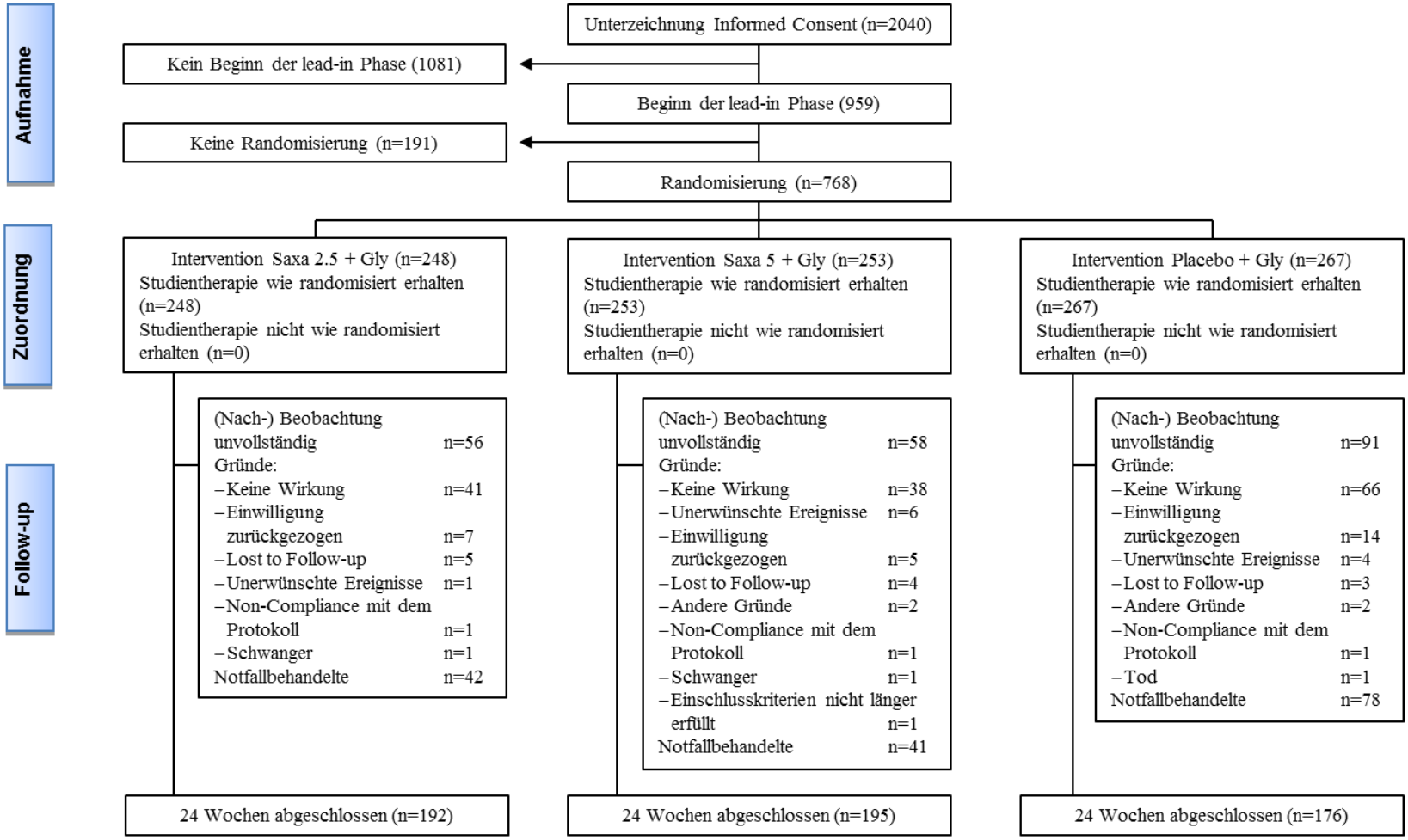


Abbildung 36: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie CV181040

Tabelle 4-144 (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 (Vortherapie: 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: • Die Hinzufügung eines neuen Antidiabetikums oder die Erhöhung um ≥1 Dosisschritt eines oralen Antidiabetikums oder die Erhöhung der Insulindosis von ≥25%, die ≥3 Monate andauert • Beginn einer Insulin-Behandlung, die ≥3 Monate dauert • Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien • Kardiovaskuläre Mortalität • Nicht tödliche Myokardinfarkte • Nicht tödliche ischämische Schlaganfälle • Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz • Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina pectoris • Hospitalisierungen aufgrund von koronarer Revaskularisation • Kombinierter 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) • Dokumentierte Laserbehandlung aufgrund des Auftretens und/oder einer Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie • 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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) • Kombinierter 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:** • Hypoglykämische Ereignisse, Krebsfälle, und periphere Ödeme • Laboruntersuchungen • Änderung von Puls, Blutdruck, Körpergewicht und Taillenumfang im Vergleich zu Baseline • Änderung von HbA1c, Nüchternplasmaglukose, und HOMA2-ß und Erreichen eines HbA1c ≤6,5% und <7% im Vergleich zum Ausgangswert • 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 (MACE)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 Studienabbrecherrate 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 Serum-kreatininwert > 6,0 mg/dL (>530 µmol/L). Begründung:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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> 1. Einwilligungserklärung vor jeglichen studienspezifischen Verfahren 2. Alter ≥40 Jahre 3. Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus basierend auf den aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association 4. HbA1c ≥6,5% (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der letzten 6 Monate) 5. Hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		multiple Risikofaktoren: Bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung (siehe D1680C00003 CSR, Appendix E im Appendix 12.1.1): - Ischämische Herzkrankheit, und/oder - Periphere Gefäßerkrankung (z. B. Claudicatio intermittens), und/oder - Ischämischer Schlaganfall 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 6 Monate, definiert als mindestens eines der folgenden): o Hohes LDL-Cholesterin >130 mg/dL (3,36 mmol/L) o 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) 6. 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. Ausschlusskriterien: 1. Jegliche Zustände inklusive nicht kardiovaskulärer Erkrankungen, die dem Patienten nach Meinung des Untersuchers die Vollendung der Studie unmöglich machen würden (z. B. eine aktive

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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:** 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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: • Die Hinzufügung eines neuen Antidiabetikums oder die Erhöhung um ≥1 Dosisschritt eines oralen Antidiabetikums oder die Erhöhung der Insulindosis von ≥25%, die ≥3 Monate andauert • Beginn einer Insulin-Behandlung, die ≥3 Monate dauert • Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien • Kardiovaskuläre Mortalität • Nicht tödliche Myokardinfarkte • Nicht tödliche ischämische Schlaganfälle • Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz • Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina pectoris • Hospitalisierungen aufgrund von koronarer Revaskularisation • Kombinierter Endpunkt aus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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) • Dokumentierte Laserbehandlung aufgrund des Auftretens und/oder einer Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie • 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) • Kombinierter 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 - schwerwiegende Infektionen - Überempfindlichkeitsreaktionen - Leberfunktionsstörungen - Knochenbrüche - Pankreatitis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Hautreaktionen - Nierenfunktionsstörungen. **Andere Sicherheitsziele:** • Hypoglykämische Ereignisse, Krebsfälle, und periphere Ödeme • Laboruntersuchungen • Änderung von Puls, Blutdruck, Körpergewicht, und Taillenumfang im Vergleich zu Baseline • Änderung von HbA1c, Nüchternplasmaglukose, und HOMA2-ß und Erreichen eines HbA1c ≤6.5% und <7% im Vergleich zum Ausgangswert • 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 (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 Nephropathien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um die Überlegenheit von Saxagliptin vs. Placebo mit einer Test-Power von 85% und einem einseitigem Niveau von 2,45% zu beweisen, werden 1040 Ereignisse des primären Endpunkts benötigt. Annahmen: 17% Risikoreduktion in der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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] ≥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 gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das interactive web response system (IWRS) durchgeführt (unabhängig und zentral)
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	a) ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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 sekundäre Wirksamkeitsanalyse. **Methodik:** **Wirksamkeit:** <u>Primär:</u> Cox Proportional Hazards Modell stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko); Behandlung als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Sekundär: Analyse analog zu der primären Wirksamkeitsvariable Weitere Wirksamkeitsvariablen: Auswertung analog zu den primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen. **Sicherheit:** Primär: Analyse analog zu der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts: Sekundär: 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 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	Siehe Flow-Chart (Abbildung 37)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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) 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 37
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.

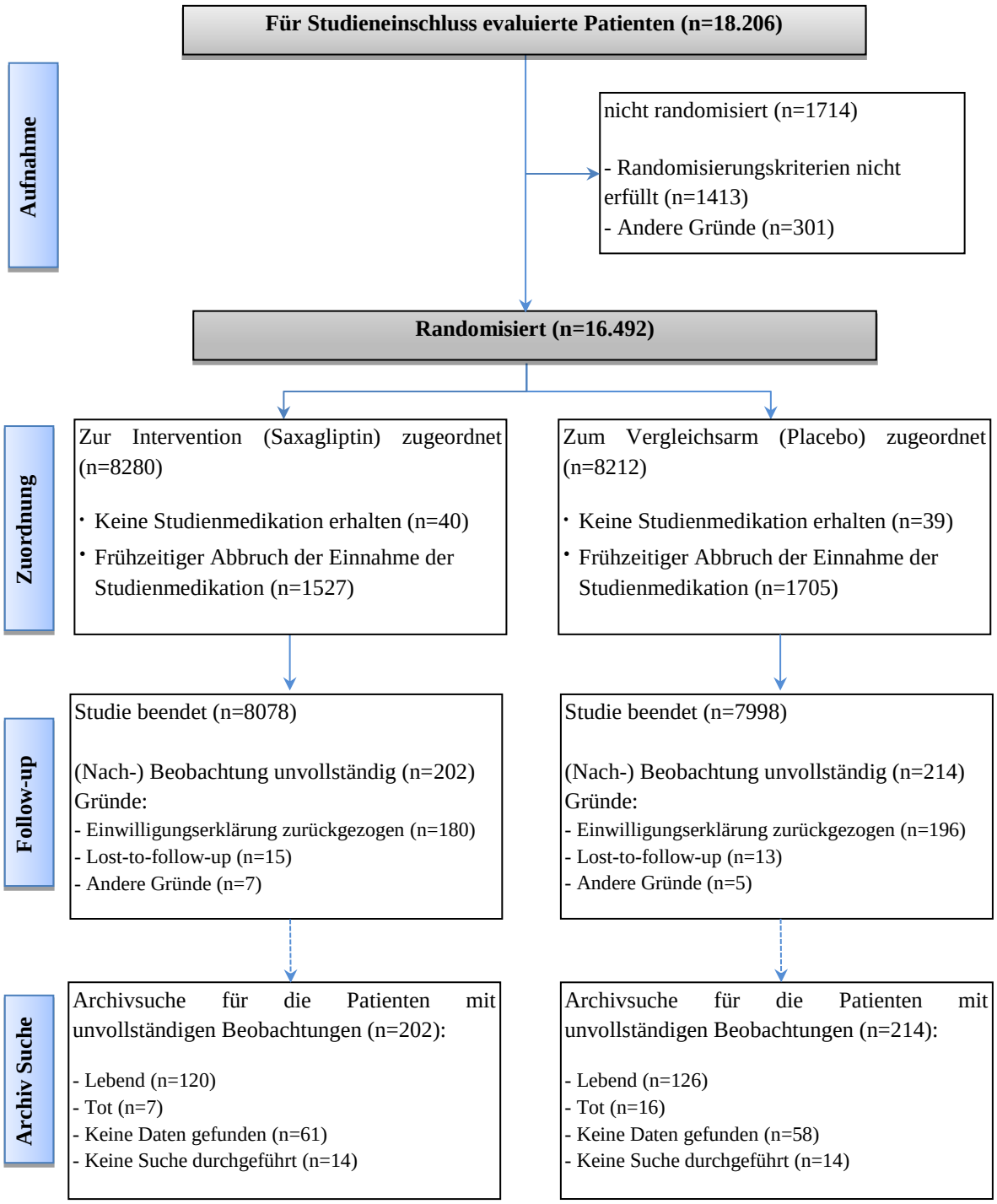


Abbildung 37: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für die Studie D1680C00003

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Tovi 1998

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel Effekt der verbesserten Stoffwechselkontrolle auf das Wohlbefinden und die Symptome von älteren Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und Insulintherapie Entdecken von Symptomen/Anzeichen, die das Unwohlsein durch hohen Bluthochdruck und nicht andere altersbedingte Symptome verursachen und für den Beginn einer notwendigen Insulintherapie sprechen
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisierte, prospektive, parallele, aktivkontrollierte, monozentrische zweiarmige Studie
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: Patienteneinwilligung Ältere Patienten (>70 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus zweimalige erfolglose orale Antidiabetikatherapie ohne Dekompensation schlechte Blutzuckerkontrolle trotz hoher Sulfonylharnstoffdosis
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Schweden, monozentrisch
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Insulin 0,53±0,27 Einheiten/kg vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid 7-10 mg oder Glipizide 10-15 mg) Anpassung bis Blutzuckerwert bei 6-12 mmol/L
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 Ziel Effekt der verbesserten Stoffwechselkontrolle auf das Wohlbefinden und die Symptome von älteren Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und Insulintherapie Entdecken von Symptomen/Anzeichen, die das Unwohlsein durch hohen Bluthochdruck und nicht andere altersbedingte Symptome verursachen und für den Beginn einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		notwendigen Insulintherapie sprechen Veränderung des HbA1c-Wertes über HPLC Technik Veränderung Blutzuckerwert Gewicht und BMI bei jeder Visite Mikroalbuminurie Blutdruck, Achilles Reflex, Fußgeschwüre, Augen Messungen jeweils zu Beginn, nach 6 und 12 Monate Fragebogen zur Lebensqualität („Goteborg quality-of-life instrument“) alle 3 Monate
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht berichtet
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht berichtet
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung, offen, keine weiteren Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) b) c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Approximativ normalverteilte Variablen – Mittelwert±SD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		95%–KI mittels t-Verteilung Vergleiche über zweiseitigen Student's t-Test Nichtparametrische Variablen über χ^2-Test, Mann-Whitney-Test und verbundenen Wilcoxon-Test p <0,05 gilt als signifikant
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht berichtet
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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) 22 vs. 18 b) 22 vs. 18 c) 19 vs. 16
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht berichtet
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

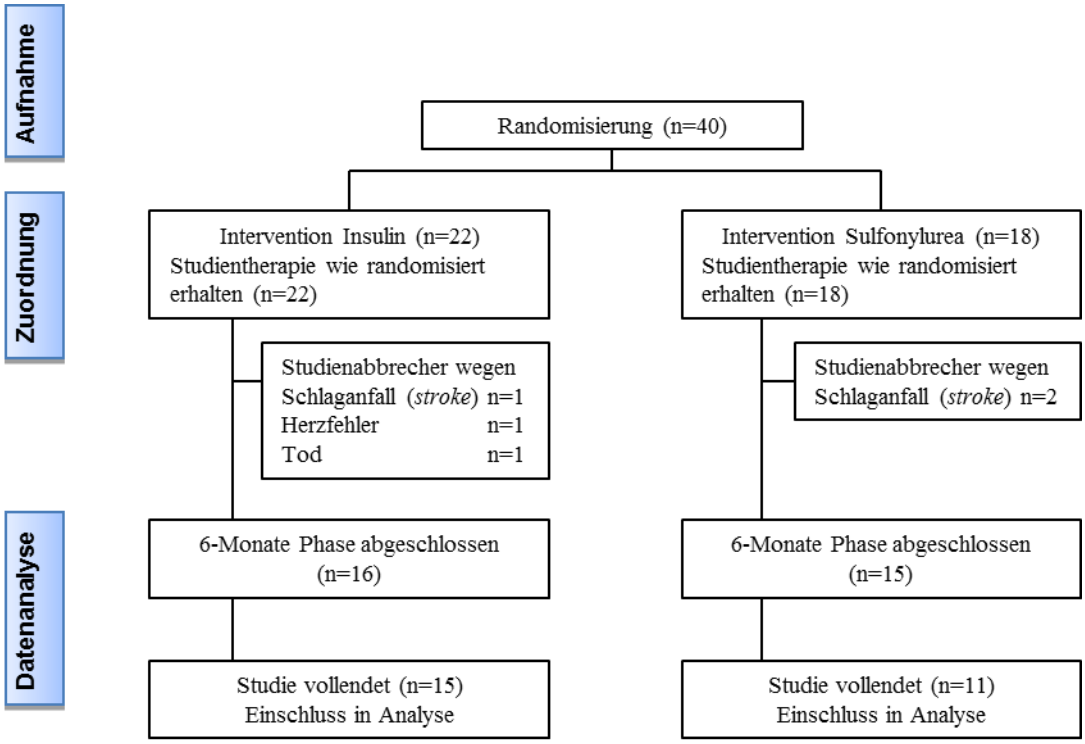


Abbildung 38: Flussdiagramm Studiendesign und-methodik für Tovi 1998

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 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181040

Studie: __CV181040_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht CV181040 (Bristol-Myers Squibb, 2008)	CSR40

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.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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; Prüf- und Vergleichsmedikation sahen identisch aus.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer double-dummy Technik; Prüf- und Vergleichsmedikation sahen identisch aus.

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: __Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer double-dummy Technik; Prüf- und Vergleichsmedikation sahen identisch aus.

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 der Studie.

Endpunkt: __Hypoglykämien _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer double-dummy Technik; Prüf- und Vergleichsmedikation sahen identisch aus.

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 der Studie.

Endpunkt: __ Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer double-dummy Technik; Prüf- und Vergleichsmedikation sahen identisch aus.

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 der Studie.

Endpunkt: __Gewichtsveränderung_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer double-dummy Technik; Prüf- und

Vergleichsmedikation sahen identisch aus.

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 der Studie.

Endpunkt: __Unerwünschte Ereignisse _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer double-dummy Technik; Prüf- und Vergleichsmedikation sahen identisch aus.

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 der Studie.

Endpunkt: __Kardiale Ereignisse_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer double-dummy Technik; Prüf- und Vergleichsmedikation sahen identisch aus.

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 der Studie.

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003 - SP

Studie: __D1680C00003 - SP_____

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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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** ☐ **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: _ 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_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: _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** ☐ **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_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** ☐ **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: _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:

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** ☐ **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: _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:

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 4-148 (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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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 Sulfonylharnstoff 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 Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren, jedoch nach Randomisierung zu Placebo innerhalb von drei Monaten Insulin (mit oder ohne 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 zVT „Insulin+Sulfonylharnstoff oder Insulin-Monotherapie“ 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** ☒ **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: _ 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_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: _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.

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tovi 1998

Studie: ___Tovi 1998_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (Tovi und Engfeldt, 1998; Tovi et al., 1998a; Tovi et al., 1998b)	Pub_Tovi_1998

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, die Patienten wurden zu Insulin oder Sulfonylharnstoff randomisiert.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ist unklar, die Erzeugung der Randomisierungssequenz wird in den Publikationen von Tovi 1998 nicht näher beschrieben.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

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:

Es fand keine Verblindung statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen nur Publikationen der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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:

Aufgrund des Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _ Ausmaß der Blutzuckerkontrolle _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es wurden nicht alle Patienten in der Auswertung berücksichtigt, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen nur Publikationen der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch einzuordnen.

Endpunkt: _Hypoglykämien_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es wurden nicht alle Patienten in der Auswertung berücksichtigt, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Für den SU-Arm der Studie werden in den Publikationen keine Ergebnisse bezüglich der Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der Studie berichtet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen nur Publikationen der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch einzuordnen.

Endpunkt: _Gewichtsveränderung_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es wurden nicht alle Patienten in der Auswertung berücksichtigt, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen nur Publikationen der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als hoch einzuordnen.

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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen 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: