Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **13**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 17
4.2 Methodik 42
4.2.1 Fragestellung 42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 45
4.2.3 Informationsbeschaffung 48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 50
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 54
4.2.5.3 Meta-Analysen 63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 77
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 99
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 101
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT 102
4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT 107
4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes 124
4.3.1.3.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT 124

4.3.1.3.1.3.2 Hypoglykämien – RCT ... 135
4.3.1.3.1.3.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT ... 150
4.3.1.3.1.4 Stationäre Behandlungen – RCT ... 159
4.3.1.3.1.5 Weitere Folgekomplikationen – RCT ... 172
4.3.1.3.1.6 Gewichtsveränderung – RCT ... 196
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – RCT ... 202
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 214
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 227
4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT ... 231
4.3.1.3.2.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT ... 234
4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT ... 246
4.3.1.3.2.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT ... 246
4.3.1.3.2.3.2 Hypoglykämien – RCT ... 266
4.3.1.3.2.3.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT ... 277
4.3.1.3.2.4 Stationäre Behandlungen – RCT ... 285
4.3.1.3.2.5 Weitere Folgekomplikationen – RCT ... 298
4.3.1.3.2.6 Gewichtsveränderung – RCT ... 341
4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 354
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 369
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 382
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 382
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 382
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 383
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 383
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 383
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 386
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 386
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 386
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 387
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 387
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 387
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 389
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 389
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 389
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 390
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 390
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 390
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 391
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 391
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 391
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 391

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 394
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 420
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 421
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 421
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 421
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 421
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 421
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 423
4.7 Referenzliste ... 424
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 435
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 440
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 442
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 443
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 470
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 505

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 21

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene 34

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff 41

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 48

Tabelle 4-5: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien 59

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

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 88

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung 100

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtmortalität 102

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 103

Tabelle 4-22: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität 107

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-24: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002) 109

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 110

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) 124

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (D1680C00001, D1680L00002) 127

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) 128

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002) 131

Tabelle 4-31: Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (D1680C00001) 134

Tabelle 4-32: Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (D1680L00002) 134

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Hypoglykämien 136

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-35: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) 140

Tabelle 4-36: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) 141

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) 142

Tabelle 4-38: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien 150

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-40: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) 152

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c-Ausgangswert <7,5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) 155

Tabelle 4-42: Operationalisierung von stationäre Behandlungen 159

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für stationäre Behandlungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-44: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 161

Tabelle 4-45: Ergebnisse für stationäre Aufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 169

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 170

Tabelle 4-47: Operationalisierung von weitere Folgekomplikationen 173

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für weitere Folgekomplikationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-49: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 174

Tabelle 4-50: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin -Quotienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 188

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 190

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gewichtsveränderung 196

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) 199

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gewichtsreduktion (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) 200

Tabelle 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität 203

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Tabelle 4-58: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 Studienpopulation) 205

Tabelle 4-59: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 ZP zVT) 207

Tabelle 4-60: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003) 210

Tabelle 4-61: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse 214

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)..... 216
Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003) 218
Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 223
Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für Gesamtmortalität (D1680C00003) 232
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 233
Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (D1680C00001)..... 234
Tabelle 4-69: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001) 235
Tabelle 4-70: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (D1680L00002)..... 236
Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität (D1680C00003)..... 237
Tabelle 4-72: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 240
Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680C00001)..... 246
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (D1680C00001) 247
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)..... 247
Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680L00002)..... 248
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002) 249
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)..... 250
Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680C00003)..... 251
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003 Studienpopulation)..... 254
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003 ZP zVT) 258
Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00001) 266
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680L00002)..... 267
Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00003) 269

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 273

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680C00001) 277

Tabelle 4-87: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001) 278

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680L00002) 279

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680C00003) 280

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c-Ausgangswert <7,5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für (D1680C00003) 283

Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für stationäre Behandlungen (D1680C00003) . 286

Tabelle 4-92: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 291

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Anteil an hospitalisierten Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 295

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 296

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für weitere Folgekomplikationen (D1680C00003) 299

Tabelle 4-96: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 310

Tabelle 4-97: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 Studienpopulation) 317

Tabelle 4-98: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 322

Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 331

Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00001) 341

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001) 341

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680L00002) 342

Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00003) 343

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 347

Tabelle 4-105: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00001) 354

Tabelle 4-106: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001) 356
Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680L00002) 357
Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002) 360
Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00003) 361
Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003) 366
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 383
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 384
Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 384
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 385
Tabelle 4-115: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 385
Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 387
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 388
Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 388
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 390
Tabelle 4-120: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene 414
Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 421
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00001 471
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00002 481
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00003 489
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00001 506
Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00002 514
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003 - SP 522
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003 ZP zVT 534

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 77

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 105

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 106

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 112

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 113

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für kardiovaskulären Tod für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 114

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für kardiovaskulären Tod für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 115

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 116

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für nicht tödlichen Myokardinfarkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 117

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für nicht tödlichen Schlaganfall für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 118

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für nicht tödlichen Schlaganfall für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 119

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 120

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 121

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 122

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 123

Abbildung 16: HbA1c-Kurvenverlauf, Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001) 132

Abbildung 17: HbA1c-Kurvenverlauf, Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002) 133

Abbildung 18: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001) 146

Abbildung 19: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002) 147

Abbildung 20: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL, kumulativ im Zeitverlauf - Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001) 148

Abbildung 21: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL, kumulativ im Zeitverlauf - Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002) 149

Abbildung 22: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (zu Woche 18 war bzgl. der HbA1c-Senkung das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt) (D1680C00001) 157

Abbildung 23: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (zu den Wochen 12, 24 und 32 war bzgl. der HbA1c-Senkung das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt) (D1680L00002) 158

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 162

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 163

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 164

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 165

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von koronarer Revaskularisierung für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 166

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von koronarer Revaskularisierung für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 167

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund einer Hypoglykämie für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 168

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund einer Hypoglykämie für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 169

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Amputation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 176

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Amputation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 177

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Revaskularisierung für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 178

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Revaskularisierung für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 179

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatisches renales Ereignis für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 180

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatisches renales Ereignis für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 181

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) . 182

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 183

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Laserbehandlung der Netzhaut für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 184

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Laserbehandlung der Netzhaut für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 185

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert, für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 186

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert, für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse) 187

Abbildung 44: Patientenfluss in der Studie D1680C00001 480

Abbildung 45: Patientenfluss in der Studie D1680L00002 488

Abbildung 46: Patientenfluss in der Studie D1680C00003 504

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ARR	Absolute Risikoreduktion
AZ	AstraZeneca
BMI	Body Mass Index
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CV	Kardiovaskulär
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
EuroQol	European Quality of Life Group
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Modelle mit festen Effekten
FPG	Fasting plasma glucose, Nüchternplasmaglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP	Glucagon-like peptide
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostatic model assessment
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate release (sofortige Wirkstofffreisetzung)
ITT	Intention to treat

IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last observation carried forward
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NIDDM	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NVL	Nationalen Versorgungsleitlinien
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
PJ	Patientenjahre
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RR	Relatives Risiko
SAVOR-TIMI	Saxagliptin Assessmentof Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Glucose Co-Transporter 2
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Standard of Care
SP	Studienpopulation
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SU	Sulfonylharnstoffe
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
XR	Extended release (verlängerte Wirkstofffreisetzung)
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 A des vorliegenden Dossiers stellt den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze®, einem fixen Kombinationspräparat aus dem Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor Saxagliptin als Hydrochlorid und dem Biguanid Metforminhydrochlorid mit schnell freisetzender Wirkstoffformulierung (Metformin IR (Immediate release)) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), der Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff, dar.

Die Fragestellung lautet:

Hat der für Komboglyze® festgestellte Zusatznutzen in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, als Ergänzung zu Diät und Bewegung, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und/oder Meta-Analysen, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten Bestand?

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 2. Mai 2013 Komboglyze® einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bestätigt, diesen Beschluss jedoch befristet. Die Befristung begründete der G-BA damit, dass ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin zum damaligen Zeitpunkt fehlten. Diese Art der Langzeitdaten sei aber aufgrund der Chronizität der Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten notwendig, um einen unbefristeten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Hierzu sollten nach Ablauf der Befristung in einem neuen Verfahren die neuen Daten aus einer Langzeitsicherheitsstudie (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction, SAVOR-TIMI 53) von AstraZeneca herangezogen werden. Der G-BA führte während eines Beratungsgesprächs weiterhin aus, dass die Daten dieser Langzeitsicherheitsstudie im vorliegenden Dossier erwartet werden. In der Neueinreichung des Dossiers für Komboglyze® soll folglich insbesondere auf Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil eingegangen werden, die mit der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) nun vorliegen.

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

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

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
    - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
    - Erblindung/Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie)
    - Progressive Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
    - Amputationen
    - Hyperosmolare Komata
    - Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
    - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
    - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
    - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)
- 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 zudem im Dossier als sogenannter kombinierter Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwertes (<7,5%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden.

Datenquellen

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

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

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

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

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

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

Die Zielpopulation zVT enthielt Patienten, die nur mit ≥1700 mg Metformin vorbehandelt waren und keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Im Interventionsarm wurden in dieser Auswertungspopulation nur Patienten berücksichtigt, die zu Saxagliptin randomisiert wurden und im weiteren Verlauf der Studie keine Sulfonylharnstoffe erhalten hatten. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert das Szenario der direkten Randomisierung zu Sulfonylharnstoff. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Komboglyze® ein Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin (als Teil einer SOC-Behandlung, die keine Sulfonylharnstoffe beinhaltete) und Metformin+Placebo+Sulfonylharnstoff (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen DPP-4-Inhibitor beinhaltete).

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten[1] mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention[2]	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin (5 mg/Tag) und Metformin≥1700 mg/Tag)[3] (freie Kombination oder fixe Kombination)	Andere Dosierungen, andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie[2]	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff[4] bzw. Metformin+Placebo (für indirekte Vergleiche, falls keine direkte Evidenz identifiziert wird)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

[1] Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min werden ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist

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

[3] Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Komboglyze® möglich ist (Zielpopulation)

[4] Glimepirid, Glibenclamid (engl. Glyburide), Glipizid

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens und zur Darstellung des Nutzens relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien 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 ggf. 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 Hazard Ratios (HR) aus adjustierten Cox-Regressionen als Effektschätzer dargestellt. Im Falle von null Ereignissen in einer Gruppe ist das HR nicht berechenbar. Da das Cox-Regressionsmodell inklusive 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.

Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen

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

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte

zwischen verschiedenen Subgruppen (Alter (<65 Jahre versus ≥65 Jahre für Studien D1680C00001 und D1680C00003, <75 Jahre versus ≥75 Jahre für Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003)), Geschlecht (männlich versus weiblich), Länder bzw. Regionen, HbA1c-Ausgangswert (<7% versus ≥7% für Studie D1680C00001, <8% versus ≥8% für Studie D1680L00002 und <7,5% versus ≥7,5% für Studie D1680C00003) und präspezifizierte Subgruppen je Studie) werden mittels Stratifikation und eines Interaktionstests bewertet. Diese werden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Die in der folgenden Beschreibung des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation (Zielpopulation) umfasst diejenigen Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin in der für Komboglyze® möglichen Tagesdosis von ≥1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurden. Die Zielpopulation schließt Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min aus, da Komboglyze® bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

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

Die große, internationale, randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) wurde im Jahr 2010 initiiert und 2013 abgeschlossen. Die Studienergebnisse wurden im Rahmen mehrerer Publikationen veröffentlicht. Ziel der Studie war es, den substanzspezifischen Einfluss von Saxagliptin auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität unabhängig von der HbA1c-Reduktion zu erfassen. Das Studiendesign war so angelegt, dass eine optimale Versorgung aller Patienten

im Sinne einer adäquaten Blutzuckerkontrolle gegeben war. Die Studie war daher nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen. Vielmehr sollte die Langzeitsicherheit einer patientenindividuellen SOC-Behandlung mit Saxagliptin gegenüber einer solchen Therapie ohne Saxagliptin untersucht werden. Die neuen Daten der Studie D1680C00003 zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin werden im vorliegenden Dossier dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, um die Befristungsgründe der ersten, positiven Bewertung zu adressieren und auszuräumen sowie den vom G-BA bereits zugesprochenen Zusatznutzen zu bestärken.

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

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

Betrachtung der Gesamtmortalität

Studien D1680C00001 und D1680L00002

In den Studien D1680C0001 und D1680L00002 wurden die Todesfälle als unerwünschte Ereignisse berichtet und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse erhoben. Die Gesamtmortalität wurde nur in der Studie D1680C00003 berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Zwar zeigte sich in der Gesamtpopulation der SAVOR-Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Zielpopulation zVT zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe mit einem HR [95%-Konfidenzintervall (KI)] von 0,17 [0,06;0,59] für die Gesamtmortalität. Die Gesamtmortalität war also unter einer Metformin+Saxagliptin-Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant verringert.

Gesamtbeurteilung der Gesamtmortalität

Eine Verlängerung des Lebens ist für den Patienten der wichtigste Parameter überhaupt und herausragendes Therapieziel jeder medizinischen Behandlung. Aus der Verringerung der Gesamtmortalität durch die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin ergibt sich daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erhebliche Verlängerung der

Lebensdauer, sodass sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Komboglyze® ableiten lässt.

Betrachtung von kardio-/zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität

Studien D1680C00001 und D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigten sich für den kombinierten Endpunkt und für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall sowie für alle Myokardinfarkte und für alle Schlaganfälle konnte aufgrund fehlender Ereignisse in der Vergleichsgruppe kein Hazard Ratio berechnet werden.

Im Rahmen des in diesem Anwendungsgebiet gezeigten Vergleichs mit der Zielpopulation zVT war die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin hinsichtlich der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität vergleichbar zu Metformin+Sulfonylharnstoff.

Gesamtbeurteilung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie war kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellbar. Für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität kann weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze® abgeleitet werden.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Für den Endpunkt Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien sind die Studien D1680C00001 und D1680L00002 stärker zu gewichten als die Studie D1680C00003, da die Studie D1680C00003 als Sicherheitsendpunktstudie nicht

darauf ausgelegt war eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen.

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 zeigte die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (OR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,33] nach 52 Wochen, 0,02 [0,00;0,30] nach 104 Wochen) einen Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin.

Außerdem zeigte sich, dass Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Glipizid besser in der Lage war, den HbA1c-Wert unter 7,5% abzusenken ohne gleichzeitig Hypoglykämien zu induzieren. Sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI] 52 Wochen: 2,14 [1,26;3,62] respektive 104 Wochen: 2,29 [1,35;3,88]).

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

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

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 zeigte die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (OR [95%-KI]: 0,04 [0,01;0,32]) einen Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin.

Außerdem gab es bezüglich des Anteils an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien gezeigt haben, ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Behandlungsgruppe (OR [95%-KI]: 19,13 [2,41;151,67]).

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

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

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

Gesamtbeurteilung der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

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

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

Betrachtung von stationären Behandlungen

Studien D1680C00001 und D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) zeigte hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation oder Hypoglykämie keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Gesamtzahl an hospitalisierten Patienten lag in der Studienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied der Gruppen vor. Auch die

Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte sowie die mittlere Dauer der stationären Aufenthalte waren 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 (SAVOR-TIMI 53) insgesamt unterschiedlichen Behandlungseffekte gab. Studienpatienten, die wegen einer Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden, wiesen unabhängig von der Randomisierung zu Placebo oder Saxagliptin gemeinsame Merkmale auf. Ob ein besonderes Risiko für eine stationäre Aufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz vorlag, ließ sich ungeachtet der Behandlungsgruppe anhand weniger, bekannter Risikofaktoren vorhersagen. Dies waren vor allem eine Herzinsuffizienz in der Anamnese und eine eingeschränkte Nierenfunktion, beides Faktoren, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz gesichert ist. Sofern keiner dieser Faktoren 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.

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-Hemmer gegenüber einem Sulfonylharnstoff gab. Ebenso wenig gab es einen Zusammenhang zwischen der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Sitagliptin. Eine andere kürzlich veröffentlichte Studie - "Risk for Hospitalized Heart

Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs" – führte zu dem Schluss, dass bei den Verwendern von Saxagliptin oder Sitagliptin kein höheres Risiko für Herzinsuffizienz beobachtet wurde als für ausgewählte andere antihyperglykämische Wirkstoffe.

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

Die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigte für die stationären Behandlungen aufgrund instabiler Angina pectoris keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Hospitalisierungen zur koronaren Revaskularisation und aufgrund von Hypoglykämie traten keine Ereignisse bei den mit Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff behandelten Patienten auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden konnte. Bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Die Dauer des stationären Aufenthalts insgesamt unterschied sich ebenfalls nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Ein einzelner stationärer Aufenthalt dauerte bei Patienten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel 6,7 Tage, in der Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff-Gruppe waren es im Mittel 4,2 Tage. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,5 [1,10;3,90]) zuungunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Dieser Effekt war jedoch nicht klinisch relevant (Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95%-KI]: 0,40 [-0,15;0,94]).

Gesamtbeurteilung der Betrachtung von stationären Behandlungen

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt stationäre Behandlungen weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze® ableiten.

Betrachtung weiterer Folgekomplikationen

Studien D1680C00001 und D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 war die Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 wies bezüglich der Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe auf (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,79]).

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

Weiterhin zeigte sich in der Zielpopulation zVT in Bezug auf die Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauerte, ein statistisch signifikanter Vorteil für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,23 [0,09;0,80]).

Die Studienpopulation ergab für die Veränderung der Albuminurie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Saxagliptin+SOC für. 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 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut, der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten und der Änderung der Albuminurie. Für die Folgekomplikationen Zeit bis zur ersten Amputation, Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis und Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation lagen in der Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff-Gruppe keine Ereignisse vor, weshalb eine Berechnung des Hazard Ratios nicht möglich war.

Gesamtbeurteilung der weiteren Folgekomplikationen

Im Verlauf der Typ_2-Diabetes-Erkrankung kann es zu Durchblutungsstörungen der Extremitäten kommen, die zu typischerweise zu belastungsabhängigen Schmerzen führen. Wenn die Blutgefäße stark verengt sind, kann eine periphere Revaskularisation, die operative Wiederherstellung der Durchblutung z. B durch Stents, notwendig werden. Die Vermeidung peripherer Revaskularisationen stellt eine Abschwächung schwerwiegender Folgekomplikationen dar.

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

Aus den Ergebnissen für die Folgekomplikationen gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität (Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation) und Fortschreiten

der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauerte) lässt sich daher ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Komboglyze® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 hatten statistisch signifikant mehr Patienten in der Metformin+Glipizid-Gruppe als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen um mehr als 5% im Vergleich zum Ausgangsgewicht an Gewicht zugenommen (OR [95%-KI]: 0,26 [0,14;0,46] bzw. 0,25 [0,15;0,42]). Dagegen hatten statistisch signifikant mehr Patienten eine Gewichtsabnahme von mehr als 5% unter Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen (OR [95%-KI]: 6,20 [3,30;11,63] bzw. 4,22 [2,51;7,09]). Dadurch ergibt sich eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Symptomen bzw. Nebenwirkungen.

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

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gewichtsveränderung von >5%.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

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

Somit kann aus den Ergebnissen der Studie D1680C00003 zur Gewichtsveränderung weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze® abgeleitet werden.

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der Studie D1680C00001 eine anhaltende Gewichtsreduktion und damit die bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D)

Studien D1680C00001 und D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Weder für die Studienpopulation noch für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 gab es statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der visuellen Analogskala des Gesundheitsfragebogens EQ-5D (EQ-5D VAS).

Gesamtbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Die beiden Gruppen in der Studie D1680C00001 unterschieden sich nach 52 Wochen und 104 Wochen nicht statistisch signifikant bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden.

Auch in der Studie D1680L00002 unterschieden sich die beiden Gruppen nach 52 und 104 Wochen nicht statistisch signifikant bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Gegenüber Sulfonylharnstoffen ergab sich in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,08 [0,01;0,58]). In Bezug auf die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Es zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auffälligkeiten der Leber zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,10 [0,02;0,54]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Unter der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin traten insgesamt weniger unerwünschte Ereignisse und weniger Auffälligkeiten der Leber als in der Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppe auf.

Damit ergibt sich aus der Studie D1680C00003 für die unerwünschten Ereignisse aufgrund der bedeutsamen Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Komboglyze® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

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

Subgruppenanalysen

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

Zusammenfassung des Zusatznutzens

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

Endpunkt	**D1680C00001**	**D1680L00002**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Gesamtmortalität (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**0,17 [0,06;0,59]**	**Anhaltspunkt für erheblichen ZN**
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität				
Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI])	1,19 [0,46;3,07][1] 1,18 [0,55;2,51][2]	1,13 [0,44;2,94]	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Kombinierter Endpunkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,53 [0,16;3,29]	Kein ZN/Schaden
Kardiovaskulärer Tod (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,19 [0,05;1,23]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Schlaganfall (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Alle Schlaganfälle (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien				
HbA1c-Senkung (MWD (SE) [95%-KI])	0,11 (0,076) [-0,04;0,26][1] -0,01 (0,079) [-0,16;0,15][2]	**0,18 (0,075) [0,03;0,33]**[a]	-0,41 (0,219) [-0,84;0,02][1] 0,08 (0,228) [-0,37;0,52][2] 0,20 (0,228) [-0,25;0,65][3]	Kein ZN/Schaden
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	**0,02 [0,00;0,33][1]** **0,02 [0,00;0,30][2]**	**0,04 [0,01;0,32]**	0,31 [0,02;6,09][1] 0,48 [0,03;8,98][2] 0,48 [0,03;8,98][3]	**Beleg für beträchtlichen ZN**
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	Nicht berechenbar[1] Nicht berechenbar[2]	0,18 [0,01;3,73]	0,22 [0,01;4,67]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung	**Zusatznutzen[1]** **Zusatznutzen[2]**	**Zusatznutzen**	Kein Zusatznutzen[1] Kein Zusatznutzen[2] Kein Zusatznutzen[3]	**Beleg für beträchtlichen ZN**

Endpunkt	**D1680C00001**	**D1680L00002**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	**2,14 [1,26;3,62]**[1] **2,29 [1,35;3,88]**[2]	**19,13 [2,41;151,67]**	2,14 [0,46;9,97][1] 0,58 [0,17;2,03][2] 0,59 [0,17;2,04][3] 0,69 [0,21;2,35][4]	**Beleg für beträchtlichen ZN**
Stationäre Behandlungen				
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von…				
Herzinsuffizienz (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
instabiler Angina pectoris (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,19 [0,03;3,60]	Kein ZN/Schaden
koronarer Revasku-larisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Hypoglykämie (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Patienten mit stationärem Aufenthalt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,60 [0,24;1,49]	Kein ZN/Schaden
Gesamtdauer pro Patient (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	2,3 (2,043) [-1,70;6,30]	Kein ZN/Schaden
Dauer pro Aufenthalt (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**2,5 (0,717) [1,10;3,90]**[a]	Kein ZN/Schaden
Weitere Folgekomplikationen				
Zeit bis zur/zum ersten…				
Amputation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
peripheren Revasku-larisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**0,03 [0,00;0,79]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**
symptomatischen renalen Ereignis (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
chronischen Dialyse und/oder Nieren-transplantation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,06 [0,00;1,42]	Kein ZN/Schaden
Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**0,23 [0,09;0,80]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**

Endpunkt	**D1680C00001**	**D1680L00002**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin – Quotienten (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	-2,55 (2,459) [-7,37;2,27][1] -13,67 (13,853) [-40,82;13,48][2] -12,03 (14,536) [-40,52;16,46][3]	Kein ZN/Schaden
Änderungen der Albuminurie (OR [95%-KI])[5]	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Gewichtsveränderung				
Patienten mit Gewichts-zunahme >5% (OR [95%-KI])	**0,26 [0,14;0,46][1]** **0,25 [0,15;0,42][2]**	0,93 [0,36;2,41]	0,75 [0,17;3,33][1] 0,50 [0,10;2,41][2] 0,37 [0,11;1,17][3]	**Hinweis auf beträchtlichen ZN**
Patienten mit Gewichts-reduktion >5% (OR [95%-KI])	**6,20 [3,30;11,63][1]** **4,22 [2,51;7,09][2]**	1,65 [0,63;4,32]	1,07 [0,24;4,76][1] 2,37 [0,30;18,81][2] 0,97 [0,27;3,45][3]	**Hinweis auf beträchtlichen ZN**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)[5]	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE (OR [95%-KI])	0,75 [0,51;1,11][1] 0,72 [0,48;1,08][2]	1,17 [0,76;1,78]	**0,08 [0,01;0,58]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**
Gesamtrate SUE (OR [95%-KI])	1,43 [0,72;2,82][1] 0,91 [0,52;1,56][2]	1,47 [0,76;2,85]	0,44 [0,18;1,05]	Kein ZN/Schaden
Studienabbrüche aufgrund von UE (OR [95%-KI])	1,11 [0,50;2,45][1] 1,28 [0,59;2,78][2]	3,44 [0,94;12,55]	1,02 [0,13;7,90]	Kein ZN/Schaden
UE von speziellem Interesse (OR [95%-KI])[3]				
Auffälligkeiten der Leber (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**0,10 [0,02;0,54]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzens; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

a: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant

[1] 52 Wochen

[2] 104 Wochen

[3] Behandlungsende

[4] LOCF

[5] Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse mit der Evidenzstufe 1b ergibt sich insgesamt **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen durch eine Therapie mit Komboglyze® im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff.** Dieser Zusatznutzen begründet sich zum einen, auf der in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 gezeigten bedeutsamen Vermeidung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien, die für die Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich sein können, bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle. Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. Zudem mindert das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch der G-BA begründete den Zusatznutzen von Komboglyze® mit einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien). Aus der Studie D1680C00001 ergab sich außerdem

ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf die Gewichtsveränderung. Das Körpergewicht hat einen wichtigen Einfluss auf metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck. Zudem korreliert der Anteil der Körperfettmasse positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher ein wichtiger Teil der Diabetestherapie.

Zum anderen bestätigte die international angelegte, randomisierte, doppelblinde klinische Langzeit-Vergleichsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin. In der Gesamtstudie führte die Gabe von Saxagliptin zusätzlich zu einer etablierten Basistherapie im Vergleich zu Placebo zu keiner Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, wie die vergleichbaren Inzidenzen für den primären kombinierten Endpunkt (MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall), den sekundären kombinierten Endpunkte (MACE+Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation) und 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 Metformin. In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 waren kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität unter einer Therapie mit Komboglyze® und einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff vergleichbar. Bezüglich der Gesamtmortalität zeigte sich sogar ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Komboglyze®. In der Gesamtabwägung des Zusatznutzens werden jedoch Ergebnisse mit der Aussagesicherheit „Beleg“ vorrangig betrachtet. Außerdem zeigte sich ein Vorteil für Komboglyze® für die Folgekomplikationen gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und (gemessen als periphere Revaskularisation) sowie Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauerte). Im Verlauf der Typ-2-Diabetes-Erkrankung kann es zu Durchblutungsstörungen der Extremitäten kommen, die zu typischerweise zu belastungsabhängigen Schmerzen führen. Wenn die Blutgefäße stark verengt sind, kann eine periphere Revaskularisation, die operative Wiederherstellung der Durchblutung z. B durch Stents, notwendig werden. Das diabetesbedingte Risiko für makro- und mikroangiopathische Folgekomplikationen erhöht sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine große Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Auch für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und für das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse „Auffälligkeiten der Leber“ gab es in der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 einen Vorteil für Komboglyze® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff. Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern.

Insgesamt konnte der bereits in der Erstbewertung festgestellte Zusatznutzen von Komboglyze® erneut nachgewiesen und dadurch bestätigt werden. Mittels der dargestellten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie aus Saxagliptin+Metformin anhand der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 konnte auch die Langzeitsicherheit dieser Wirkstoffkombination nachgewiesen und somit die Befristungsgründe des G-BA vollumfänglich adressiert und ausgeräumt werden.

Da Komboglyze® im Gegensatz zu der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin als eine Tablette verabreicht wird, sinkt potenziell die Anzahl der einzunehmenden Tabletten, wodurch der Komfort für die Patienten und auch die Compliance steigt. Die Anwenderfreundlichkeit von Komboglyze® ergibt sich zudem daraus, dass die Dosis der enthaltenen Wirkstoffe, im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen, nicht fortlaufend während der Behandlung angepasst werden muss. Für die Dosistitrierung von Sulfonylharnstoffen sind häufige Blut- und Harnzuckermessungen sowie Arztbesuche notwendig, die dem Patienten bei der Einnahme von Komboglyze® erspart bleiben.

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

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

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

[1] Ergebnis für die Folgekomplikationen gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität (gemessen als periphere Revaskularisation) und Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauerte), für alle anderen Folgekomplikationen ergab sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Intervention

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

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

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

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

Das vorliegende Modul 4A stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A dar. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen im Anwendungsgebiet B wird in einem separaten Modul (Modul 4B) dargestellt. Das Anwendungsgebiet Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff, d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie (Nutzenbewertungsverfahren Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 01.10.2013) ist nicht befristet und damit nicht Gegenstand der vorliegenden Wiedereinreichung (G-BA, 2013d).

Fragestellung

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung adressiert den Zusatznutzen von Komboglyze® gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff.

Somit ergibt sich folgende Fragestellung:

Ist für Komboglyze® in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, als Ergänzung zu Diät und Bewegung, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und/oder Meta-Analysen, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) nachweisbar?

Insbesondere soll dabei auf Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil eingegangen werden. Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 2. Mai 2013 Komboglyze® 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, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil bislang 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 neue Daten aus einer laufenden Langzeitstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) von AstraZeneca herangezogen werden (G-BA, 2013b).

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

Der G-BA führte während des Beratungsgesprächs weiterhin aus, dass die Daten dieser Langzeitstudie im vorliegenden Dossier erwartet werden (G-BA, 2014a).

Patientenpopulation

Die Fragestellung des Nutzendossiers betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Dazu werden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die unter der maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen. Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Population der Patienten betrachtet, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Verabreichung von Komboglyze® möglich wäre (mindestens 1700 mg). Zudem werden Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (AstraZeneca, 2015a). Diese Population wird im Folgenden Zielpopulation genannt. Die Ergebnisse der Zielpopulation werden zwecks dieser Nutzenbewertung post hoc aus der Studienpopulation extrahiert. Um den Zulassungsstatus abzubilden, werden die Ergebnisse der Zielpopulation präsentiert.

Vergleichstherapie

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

Patientenrelevante Endpunkte

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

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

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Modul zugrunde liegenden Zielpopulation, für die Komboglyze® zugelassen ist (AstraZeneca, 2015a): Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Zielpopulation betrachtet, d. h. Patienten welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Verabreichung von Komboglyze® möglich wäre (mindestens 1700 mg). Die Zielpopulation schließt Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min aus, da Komboglyze® in Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (AstraZeneca, 2015a).

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

Die Studien von AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb stammen aus dem Entwicklungsprogramm von Saxagliptin und wurden mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt. Im Rahmen der Zulassung konnte anhand von Bioäquivalenzstudien gezeigt werden, dass die fixe Kombination (Komboglyze®) äquivalent zu der freien Kombination ist (AstraZeneca, 2015a). Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Komboglyze® herangezogen werden.

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 11.08.2011 (Brunschier et al., 2011) festgelegt und am 20.10.2014 (G-BA, 2014a) bestätigt: eine Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

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

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

- HbA1c[2]
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

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

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

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

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

[2] Surrogatendpunkt

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

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten1 mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention2	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin (5 mg/Tag) und Metformin (≥1700 mg/Tag)3 (freie Kombination oder fixe Kombination)	Andere Dosierungen, andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie2	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff4 bzw. Metformin+Placebo (für indirekte Vergleiche, falls keine direkte Evidenz identifiziert wird)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

[1] Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min werden ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist

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

[3] Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Komboglyze® möglich ist (Zielpopulation)

[4] Glimepirid, Glibenclamid (engl. Glyburide), Glipizid

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Beschreibung der Suche

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

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (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-A zu dokumentieren.

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

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen 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 4.4.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien werden im Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<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 Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

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

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in

der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall werden gegebenenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für alle für die gegebene Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 beschrieben. Die Beschreibung randomisierter kontrollierter Studien erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des 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

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren werden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, HbA1c vor Randomisierung, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes 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 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 wird für dichotome Zielvariablen OR, RR und ARR inklusive Angabe von 95-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 inklusive 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 inklusive exakter 95%-KI unter Verwendung der RevMan-Software selbst berechnet. Falls in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wird (Nullzelle), wird für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wird der SE für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel SE_{Diff}=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 Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG, 2015). Entsprechend unserer Interpretation der Empfehlungen des IQWiG werden alle p-Werte <0,05 (sowie alle 95%-KI, welche die Intervallgrenzen 1 bzw. 0 nicht einschließen) als statistisch signifikant berichtet. Adjustierungen für die Anzahl der statistischen Tests werden nicht durchgeführt. Die präsentierten p-Werte sind deshalb nicht für multiples Testen adjustiert.

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollen berücksichtigt werden:

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

- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
    - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
    - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
    - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
- HbA1c[6]
- 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 IGWiG, das alle oben genannten Endpunktkategorien als patientenrelevant eingestuft hat (IQWiG, 2009a; IQWiG, 2013).

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

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

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

- Kardiovaskulärer Tod
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt

[6] Surrogatendpunkt

- 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 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/Metformin durch das IQWiG wurde die Definition der Hypoglykämien in den pivotalen Studien als nachvollziehbar und patientenrelevant beschrieben (IQWiG, 2013). Im vorliegenden Dossier werden daher zur Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls nur patientenberichtete, 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) weit strikter als die Vorgaben der EMA, die entweder externe Hilfe oder das Auftreten eines Symptoms mit einem Blutzucker <70 mg/dL als Kriterium fordern. Diese Kriterien der EMA gibt der G-BA im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden als Definitionsgrundlage für die Hypoglykämien an (G-BA, 2014b).

In Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes werden Hypoglykämien unter der Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) betrachtet. Das liegt darin begründet, dass bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel ist (IQWiG, 2009a; IQWiG, 2009b), dabei aber berücksichtigt werden muss, dass eine intensivierte Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien zur Folge haben kann (UKPDS 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 Zusatznutzens**
Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	**Hypoglykämierate**	
Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen[2]
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen[1]
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen[2]
Nachteil	Nachteil	Schaden

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

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

Nachteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird ein HbA1c-Unterschied von >0,35% angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von der Food and Drug Administration (FDA) (FDA, 2008b), auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht Blutglukoseselbstmessung bezieht (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c-Unterschied von >0,35% angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin-und Blutzuckerselbstmessung bei Typ-2-Diabetes mellitus“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z. B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsgrenze (>0,175%) diskutiert (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

1: Für diese Konstellationen der Einzelendpunkte muss eine einzelfallbezogene Gesamtbeurteilung durchgeführt werden, da das Ausmaß des Vorteils für Blutzuckersenkung gegenüber dem Ausmaß des Nachteils für Hypoglykämierate abgewogen werden muss.

2: Auch beim Vorliegen eines Vorteils oder Nachteils beim Endpunkt HbA1c, wird der Endpunkt Blutzuckerkontrolle (HbA1c) lediglich zur Beurteilung der Hypoglykämierate herangezogen; ein klinisch relevanter Unterschied von HbA1c allein rechtfertigt daher noch nicht die Gesamtbeurteilung Zusatznutzen bzw. „weniger Nutzen“, da die Relevanz dieses Endpunkts als Surrogatparameter in Frage gestellt wird.

Wie Tabelle 4-5 zu entnehmen ist, muss bei der gemeinsamen Betrachtung dieser Endpunkte im Vergleich zum aktiven Komparator (Zusatznutzen) vor allem eine Verbesserung der 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-Zielwertes (<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-Zielwertes <7,5% ohne Hypoglykämien entspricht somit den aktuellen Leitlinienempfehlungen.

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

- Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen
  - Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauerte

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

Bezüglich des Fortschreitens der Erkrankung wird speziell die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die mindestens drei Monate dauerte, betrachtet. Eine Insulintherapie ist gemäß der aktuellen NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) angezeigt, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) das individuelle Therapieziel nicht erreicht werden kann oder bei Patienten, für die eine Therapie mit OAD nicht infrage kommt. Eine primäre Insulintherapie wird nur in Ausnahmefällen empfohlen. Patienten, für die innerhalb einer klinischen Studie eine langfristige Insulintherapie notwendig wird, sind mit dem aktuellen Therapieregime nicht ausreichend behandelbar und bedürfen einer Therapieeskalation. Die Insulintherapie sollte dabei gemäß Leitlinie in der Regel erst eingesetzt werden, wenn OAD für die Behandlung nicht ausreichen, sie stellt also die letzte Therapiestufe in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Da Insulin subkutan injiziert werden muss, regelmäßige Blutzuckermessungen notwendig sind und die Therapie mit geeigneten Schulungen begleitet werden sollte, können deutliche Einschränkungen für die Patienten resultieren, weshalb auch dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen ist.

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsgebiet Typ-2-Diabetes mellitus explizit dargestellt (IQWiG, 2007; IQWiG, 2009a). Da Typ-2-Diabetes mellitus

häufig mit den anderen Erkrankungen des sogenannten metabolischen Syndroms, d. h. Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert ist und viszerales Übergewicht einen gemeinsamen Risikofaktor für die Grunderkrankung (Diabetes mellitus) und für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie in den Leitlinien als vorteilhaft (Inzucchi et al., 2012; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Adipositas Gesellschaft et al., 2014) und stellt somit ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Daher wurden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet. Eine Gewichtsreduktion von 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 5% bzw. 10% wird daher als klinisch relevant angesehen und Responder-Analysen bezüglich einer Gewichtsabnahme von mindestens 5% durchgeführt.

Zur Beurteilung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** wird der EuroQol 5 dimensions (EQ-5D)-Fragebogen herangezogen. Dieser ist ein Messinstrument zur Beurteilung der Lebensqualität in fünf Dimensionen: Mobilität, für-sich-selbst-sorgen, alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten), Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit. Jede dieser Dimensionen wird auf einer 3-stufigen Skala von 1=keine Probleme bis 3=extreme Probleme/nicht möglich vom Patienten bewertet. Zusätzlich wird der Gesundheitszustand vom Patienten auf einer 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 während des Beratungsgesprächs gefordert (G-BA, 2014a), werden zusätzlich unerwünschte Ereignisse auf System Organ Class-Basis dargestellt.

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

Zur Untersuchung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurden Daten aus dem IMS® Disease Analyzer (Analysezeitraum Januar – Dezember 2014) ausgewertet (IMS Health, 2016). Der IMS® Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück (anonymisierte Daten). Das Tool beinhaltet mehr als 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 Metformin+ein weiteres OAD wechselten. Bei diesen Patienten wurde der HbA1c 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[7] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] 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[9] 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

[7] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[8] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[9] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

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

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR zusammengefasst. Zusätzlich werden auch andere Effektmaße berechnet (RR und ARR). Diese Effektmaße werden jedoch nur dann im Dossier diskutiert, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gibt. Für kontinuierliche Variablen werden MWD 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 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 folgende Subgruppen werden die Ergebnisse für die Subgruppenkategorien separat dargestellt:

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

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

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

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[10]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[11], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[12] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[13], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[10] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[11] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[12] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[13] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[14].

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[15].

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

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

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

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

---

[14] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[15] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

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

Das 95%-KI für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als $\ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{Var(\ln \theta_{BC})}$ (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. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substanzieller klinischer Heterogenität, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches führen kann, können entsprechende Studien aus dem indirekten Vergleich begründet ausgeschlossen werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CV181080	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Metformin (≥1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (≥1500 mg/Tag) +Placebo
D1680L00002 (CV181090)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin +Glimepirid (1-6 mg/Tag)
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	abgeschlossen	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
CV181169	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) +Placebo
MB102129	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CV181142	nein	ja	laufend[1]	6 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
D1680L00018 (SMART)	nein	ja	laufend	24 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin +Acarbose (50-100 mg/Tag, titriert)
D1683C00005	nein	ja	laufend	24 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin +Dapagliflozin (5 mg/Tag) Metformin +Dapagliflozin (5 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag)

XR: Extended release
[1] Die Studie war für längere Zeit unterbrochen und läuft derzeit wieder.

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

Der Studienstatus ist zum 04.04.2016 abgebildet.

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

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

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu Metformin+Saxagliptin am 01.04.2016 ergab insgesamt 1094 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 244 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 850 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 833 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 17 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Es wurde eine Publikation begründet ausgeschlossen (Abbildung 1; Anhang 4-C, Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel). Insgesamt wurden 16 Publikationen für drei Studien identifiziert, die Metformin+Saxagliptin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff vergleichen.

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

Weiterhin konnte die Sicherheitsendpunktstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) identifiziert werden (Scirica et al., 2011; Krempf, 2013; Mosenzon et al., 2013; Scirica et al., 2013; Spinar und Smahelova, 2013; Krempf, 2014; Raz et al., 2014; Scirica et al., 2014; Leibowitz et al., 2015; Leiter et al., 2015; Mosenzon et al., 2015; Udell et al., 2015; Cavender et al., 2016). Diese Studie verglich eine Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit dem aktuellen Behandlungsstandard (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.

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

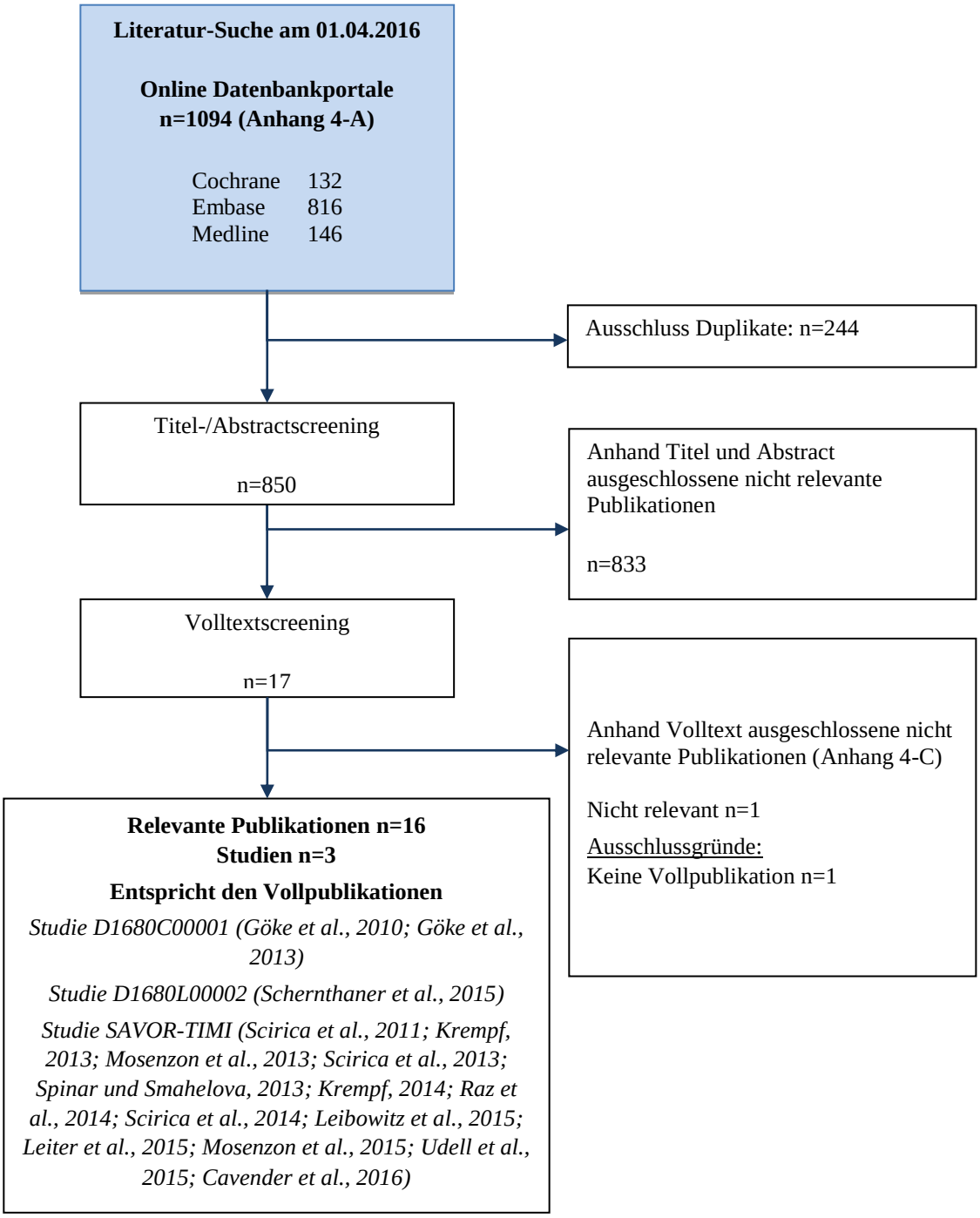

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Die Recherche wurde am 04.04.2016 und 05.04.2016 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrollierte kardiovaskuläre Sicherheitsendpunktstudie						
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013)	ja clinicaltrials.gov [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016a) WHO ICTRP [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016a) EU-CTR [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016a) PharmNet.Bund [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016b)	ja (Scirica et al., 2011; Krempf, 2013; Mosenzon et al., 2013; Scirica et al., 2013; Spinar und Smahelova, 2013; Krempf, 2014; Raz et al., 2014; Scirica et al., 2014; Leibowitz et al., 2015; Leiter et al., 2015; Mosenzon et al., 2015; Udell et al., 2015; Cavender et al., 2016)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
D1680C00001 (CV181054)	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011)	ja clinicaltrials.gov [NCT00575588] (ClinicalTrials.gov, 2016c) WHO ICTRP [EUCTR2007-003998-55-FI] (ICTRP Search Portal, 2016d) EU-CTR [2007-003998-55] (EU Clinical Trials Register, 2016c) PharmNet.Bund [2007-003998-55-4033564] (PharmNet.Bund, 2016c)	ja (Göke et al., 2010; Göke et al., 2013)
D1680L00002	nein	ja	nein	ja(AstraZeneca, 2012)	ja clinicaltrials.gov [NCT01006603] (ClinicalTrials.gov, 2016b) WHO ICTRP [NCT01006603] (ICTRP Search Portal, 2016c) [EUCTR2009-012816-41-SE] (ICTRP Search Portal, 2016b) EU-CTR [2009-012816-41] (EU Clinical Trials Register, 2016b) PharmNet.Bund [2009-012816-41-4035499] (PharmNet.Bund, 2016a)	ja (Schernthaner et al., 2015)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Unerwünschte Ereignisse Kardiale Ereignisse
D1680C00003	RCT, internationale, multizentrische, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IV-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1	Erwachsene Patienten (≥40 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus, mit einem HbA1c >6,5% und <12%) und einem hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder multiple Risikofaktoren[a]	Saxagliptin+SOC (n=8280) Placebo+SOC (n=8212)	Die Studiendauer war abhängig vom Auftreten einer vorab definierten Ereigniszahl von kardiovaskulären Ereignissen. Visiten fanden alle 6 Monate statt	International 05/2010–05/2013	Primärer Endpunkt: Kombinierter Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödliche ischämische Schlaganfälle Weitere patientenrelevante Endpunkte: Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts Zeit bis zur peripheren Revaskularisierung Gesamtmortalität weitere Folgekomplikationen: Erblindung/Visusver-schlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes), Amputation, relevante Beeinflussung der Nierenfunktion

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Gesundheitsbezogene Lebensqualität Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse Änderung des HbA1c Anzahl/Dauer und Anteil von Patienten mit Hospitalisierungen; Zeit bis zum Beginn einer Insulinbehandlung, die mindestens drei Monate dauert

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Standard of care

a: Multiple Risikofaktoren: Männliche Patienten mussten mindestens 55 Jahre, weibliche Patienten mindestens 60 Jahre alt sein und zusätzlich mindestens einen der folgenden Risikofaktoren (behandelt oder unbehandelt) aufweisen:

- Dyslipidämie (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der letzten sechs Monate, definiert als mindestens eines der folgenden):
  - Hohes LDL-Cholesterin >130 mg/dL (3,36 mmol/L)
  - Niedriges HDL-Cholesterin <40 mg/dL (1,04 mmol/L) für Männer oder <50 mg/dL (1,30 mmol/L) für Frauen)
- Bluthochdruck (bestätigt bei Aufnahme in die Studie): Blutdruck >140/90 mm/Hg 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.***
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin 5 mg	Metformin+Glipizid 5-20 mg (titriert gemäß Fachinformation)	Run-in-Phase: Einfachblinde Placebogabe, offene Metformingabe (1500, 2000, 2500 oder 3000 mg pro Tag) Behandlung doppelblind: Saxagliptin 5 mg + gleichbleibende Dosis von Metformin versus Glipizid 5-20 mg (titriert gemäß Fachinformation) + gleichbleibende Dosis von Metformin (Glipizid anfangs 5 mg, danach Auftitrierung mit Hilfe einer Double-Dummy-Technik, um eine Verblindung zu gewährleisten. Die Dosis konnte auf bis zu 20 mg angepasst werden)
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin 5 mg	Metformin+Glimepirid 1-6 mg (titriert gemäß Fachinformation)	Screening-Phase 2 Wochen: Patienteninformation und Einwilligungserklärung unterzeichnen, HbA1c-Wert bestimmen Enrollment-Phase 2 Wochen: HbA1c-Ausgangswert ≥7,0% und ≤9,0%, Festlegung der stabilen Metformindosis Lead-in-Phase 2 Wochen: Einfach-blinde Placebogabe Behandlungsphase 52 Wochen: Saxagliptin 5 mg+Metformin versus Glimepirid 1-6 mg+Metformin Anpassung der Glimepiriddosis während der ersten 12 Wochen, um einen Nüchternblutzucker <110 mg/dL zu erreichen, möglich Saxagliptindosis bleibt konstant
D1680C00003	Saxagliptin 5 mg (bzw. 2,5 mg)+SOC	Placebo+SOC	Behandlungsdauer/Studiendauer: Ereignisgesteuert: 1040 primäre Endpunkteereignisse; mediane Behandlungsdauer: 2,1 Jahre Visiten alle 6 Monate, Telefonischer Kontakt in 3-monatigem Abstand zwischen den Visiten Enrollment-/Randomisationsphase: Patienteninformation und Einwilligungserklärung,

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			Ein-/Ausschlusskriterien, Randomisation 1:1, Insulin, FPG, HbA1c Messung, Messung weiterer Ausgangswerte Doppelblinde Behandlungsphase: Saxagliptin 5 mg (bei eGFR≤50 mL: 2,5 mg) einmal täglich oral zusammen mit der aktuellen Hintergrundmedikation bzgl. HbA1c und kardiovaskulären Risikofaktoren versus Placebo einmal täglich oral zusammen mit der aktuellen Hintergrundmedikation bzgl. HbA1c und kardiovaskulären Risikofaktoren Follow-up nach Studienende: alle randomisierten Patienten: UE, Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; FPG: Fasting plasma glucose; SOC: Standard of care; UE: Unerwünschtes Ereignis; LDL: Low Density Lipoprotein; HDL: High Density Lipoprotein			

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)**	
D1680C00001							
Metformin+Saxagliptin	428	57,50 (10,26)	50,5/49,5	31,51 (5,70)		88,72 (18,61)	
Metformin+Glipizid	430	57,59 (10,37)	46,0/54,0	31,33 (6,17)		88,59 (19,64)	
D1680L00002							
Metformin+Saxagliptin	360	72,5 (5,72)	39,7/60,3	29,85 (4,986)		84,2 (16,16)	
Metformin+Glimepirid	360	72,7 (5,44)	36,7/63,3	29,29 (4,716)		83,3 (15,36)	
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; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation							

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

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

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Für die Bewertung gegenüber der Vergleichsgruppe wurden lediglich die Ergebnisse der Zielpopulation verwendet, welche nur Patienten einschließt, die eine Metformindosierung erhielten, die unter Verabreichung von Komboglyze® möglich wäre (mindestens 1700 mg). Die Daten für diese zum Zweck dieser Nutzenbewertung post hoc ausgewertete Teilpopulation werden im Folgenden dargestellt.

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)**
D1680C00001					
Metformin+Saxagliptin	234	56,68 (9,94)	46,6/53,4	32,05 (5,72)*	91,56 (18,57)
Metformin+Glipizid	221	57,21 (10,0)	38,9/61,1	31,47 (6,26)	90,49 (19,14)
D1680L00002					
Metformin+Saxagliptin	190	71,76 (5,38)	40,5/59,5	29,75 (4,88)	83,91 (16,04)
Metformin+Glimepirid	171	72,05 (5,05)	36,3/63,7	29,42 (4,72)	83,22 (15,90)
D1680C00003 – ZP zVT					
Metformin+Saxagliptin +SOC	563	63,8 (8,38)	32,1/67,9	31,1 (5,10)	87,8 (17,68)
Metformin+Placebo+ SOC+SU	24	62,3 (8,75)	20,8/79,2	30,9 (3,97)	88,0 (16,21)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
*N=233 BMI: Body Mass Index; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Population der Studie D1680C00003: ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben					

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

Studie Gruppe	N	HbA1c-Ausgangswert (%) Mittelwert (SD)		Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)		Anzahl der Studienabbrecher n (%)	
D1680C00001						Nach 52 Wochen:	
Metformin+Saxagliptin	234	7,7 (0,9)		5,8 (4,6)		70 (29,9)	
Metformin+Glipizid	221	7,7 (0,9)		5,5 (5,0)		61 (27,6)	
						Nach 104 Wochen:	
						153 (65,4)	
						146 (66,1)	
D1680L00002							
Metformin+Saxagliptin	190	7,6 (0,7)		9,1 (7,0)		44 (23,2)	
Metformin+Glimepirid	171	7,7 (0,6)		8,7 (6,9)		33 (19,3)	
D1680C00003 - ZP zVT		**N**		**N**		**N**	
Metformin+Saxa-gliptin+SOC	563	555	7,4 (1,25)	562	7,4 (6,35)	563	12 (2,1)
Metformin+Placebo+ SOC+SU	24	24	8,5 (1,67)	24	9,0 (7,35)	24	0 (0,0)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SU: Sulfonylharnstoff; ZP; Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Population der Studie D1680C00003: ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben							

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

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

Für die Nutzenbewertung für das zu bewertende Arzneimittel kommen nur RCT in Frage, da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Um einen Zusatznutzen gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff zu zeigen, wurden die Daten der Zielpopulation der randomisierten Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 herangezogen.

Studienbeschreibung

Studie D1680C00001

Beschreibung Studie D1680C00001

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

Definition der Zielpopulation Studie D1680C00001

Um die Zielpopulation für Komboglyze® im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden zu können, wurden post hoc in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit der labelkonformen Metformindosis von ≥1700 mg vorbehandelt waren (AstraZeneca, 2015a).

Charakterisierung der Zielpopulation der Studie D1680C00001

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen der Metformin+Saxagliptin- und Metformin+Glipizid-Gruppe der Studie D1680C00001 sind ähnlich. Das mittlere Alter in der Zielpopulation betrug 56,68 bzw. 57,21 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 46,6% bzw. 38,9%. Auch für die mittleren BMI-Werte (32,05 kg/m² und 31,47 kg/m²), das mittlere Gewicht (91,56 kg und 90,49 kg), den HbA1c-Wert (jeweils 7,7%) und die mittlere Krankheitsdauer (5,8 und 5,5 Jahre) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

Der Anteil der Studienabbrecher war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich (29,9% und 27,6% nach 52 Wochen und 65,4% und 66,1% nach 104 Wochen). Der Hauptgrund für die hohe Rate an Studienabbrechern in der doppelblinden Verlängerungsphase war, dass Patienten nicht länger den Studienein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Diese waren z. B.: HbA1c >8,0% in Woche 30 oder 39, oder HbA1c >7,5% in Woche 52, Woche 65 oder Woche 78 oder Patienten, die schwere und/oder häufige Hypoglykämien hatten.

Studie D1680L00002

Beschreibung Studie D1680L00002

Die Studie D1680L00002 war ebenfalls eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, direkt vergleichende Phase-IIIb/IV-Studie. Die Studie D1680L00002 schloss erwachsene Männer und Frauen von mindestens 65 Jahren mit Typ-2-Diabetes, einem HbA1c-Wert zwischen 7,0% und 9,0% und Metformin-Vorbehandlung in stabiler Dosierung ein. Die Patienten, welche sich für die Studie D1680L0002 eigneten, wurden 1:1 randomisiert und erhielten dann zusätzlich zu Metformin 5 mg Saxagliptin oder 1-6 mg Glimepirid. In den ersten 12 Wochen der Studie war eine Glimepirid-Dosiserhöhung gemäß gültiger Fachinformation möglich. In den folgenden 40 Wochen sollte die Glimepiriddosis bei der individuell höchsten verträglichen Dosis stabil gehalten werden. Die Dosis konnte bei Patienten mit häufigen Hypoglykämien jederzeit reduziert werden. Der primäre Studienendpunkt war der Nachweis der Überlegenheit bezüglich des Anteils an Patienten mit einem HbA1c-Zielwert von <7% ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämien nach 52 Wochen von Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht. In der Metformin+Saxagliptin-Gruppe erreichten 37,9% der Patienten und in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 38,2% der Patienten diesen kombinierten Endpunkt (OR [95%-KI]: 0,99 [0,73;1,34]).

Definition der Zielpopulation Studie D1680L00002

Um die Zielpopulation für Komboglyze® im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden zu können, wurden post hoc in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit der labelkonformen Metformindosis von ≥1700 mg vorbehandelt waren (AstraZeneca, 2015a).

Charakterisierung der Zielpopulation der Studie D1680L00002

Demografische Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen waren ähnlich. Das mittlere Alter betrug 71,76 bzw. 72,05 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 40,5%, bzw. 36,3%. Auch für die mittleren BMI-Werte (29,75 kg/m² und 29,42 kg/m²), das mittlere Gewicht (83,91 kg und 83,22 kg), den HbA1c-Wert (7,6 und 7,7%) und die mittlere Krankheitsdauer (9,1 und 8,7 Jahre) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil der Studienabbrecher war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (23,2% und 19,3%).

Die Population der Studie D1680L00002 unterschied sich designbedingt durch das Alter, da in dieser Studie ausschließlich ältere Patienten untersucht wurden. Dies bedingte wahrscheinlich auch, dass die Patienten im Durchschnitt ca. zwei Jahre länger an Diabetes litten und ca. 7-8 kg weniger wogen. Ansonsten gab es aber keine weiteren relevanten Unterschiede zu den anderen beiden Studien.

Die Charakteristika der Zielpopulation unterscheiden sich, bis auf die Tatsache, dass die Diabetesdauer der Patienten in der Gesamtstudienpopulation ein Jahr kürzer war, im Wesentlichen nicht vor der Gesamtstudienpopulation.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Beschreibung Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

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

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

Das Design der Studie D1680C00003 entspricht damit den Auflagen der Zulassungsbehörden (FDA und EMA) in Bezug auf die Patientenpopulation, die Endpunkte und die Studiendauer. Seit Erscheinen der Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes (FDA, 2008a) fordert die FDA den Nachweis der kardiovaskulären Unbedenklichkeit bereits vor Marktzulassung. Dazu

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

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

Definition der Zielpopulation Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Um die Zielpopulation für Komboglyze® im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden zu können, wurden post hoc in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit der labelkonformen Metformindosis von ≥1700 mg vorbehandelt waren und keine moderate oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 mL/min) aufwiesen (AstraZeneca, 2015a).

Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns war in der mit Metformin vorbehandelten Population kein direkter Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit der zVT Metformin+Sulfonylharnstoff möglich. Daher wurde eine Annäherung an einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT mit folgender Strategie vorgenommen: Im Interventionsarm wurden die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu Saxagliptin mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC), mit Ausnahme von Sulfonylharnstoff, behandelt wurden. Damit wurde ausgeschlossen, dass der Behandlungseffekt durch Gabe der Vergleichstherapie im Interventionsarm verzerrt wurde. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert das Szenario der direkten Randomisierung zu Sulfonylharnstoff. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Komboglyze® ein Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin+SOC (als Teil einer SOC-Behandlung, die keine Sulfonylharnstoffe beinhaltete) und Metformin+Placebo+SOC+SU (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen DPP-4-Inhibitor

beinhaltete). Dieser Vergleich gegenüber der zVT wird bei der Darstellung der Ergebnisse als „D1680C0003 – Zielpopulation zVT (ZP zVT)“ bezeichnet.

Durch die unterschiedliche Selektion in den beiden Behandlungsarmen bleibt die Randomisierung nicht erhalten, was zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Dennoch wird diese Analyse im Dossier dargestellt, da ein Vergleich gegenüber der zVT Metformin+Sulfonylharnstoff ansonsten nicht möglich wäre und diese Analyse aus Sicht von AstraZeneca die bestmögliche Annäherung an diese Vorgaben darstellt.

Charakterisierung der Zielpopulation der Studie D1680C00003

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika in der Studie D1680C00003 waren im Allgemeinen in der Studienpopulation aufgrund der Randomisierung zwischen den beiden Behandlungsgruppen Metformin+Saxagliptin bzw. Metformin+Placebo ausgeglichen.

Die ZP zVT zeigt aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße einige Unterschiede in der Charakterisierung. Die wesentlichen Unterschiede betreffen die Geschlechterverteilung, den HbA1c-Ausgangswert und die Erkrankungsdauer. So waren im Metformin+Placebo+SOC+SU-Arm mit 79,2% mehr Frauen eingeschlossen als im Metformin+Saxagliptin+SOC Arm (67,9%). Der HbA1c-Ausgangswert lag in der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe mit 8,5% leicht über dem Wert des Vergleichsarms und der anderen Studien bzw. Auswertepopulationen. Die Erkrankungsdauer war mit 9,0 Jahren im Metformin+Placebo+SOC+SU-Arm in etwa vergleichbar mit der Studie D1680L00002, jedoch etwas höher als im Vergleichsarm und in Studie D1680C00001. Diese Imbalanzen sind auf den Randomisierungsbruch zurückzuführen und werden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Der Anteil der Studienabbrecher in der ZP zVT lag in der mit Saxagliptin behandelten Gruppe bei 2,1%. Aufgrund der geringen Patientenanzahl traten im Vergleichsarm keine Studienabbrüche auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der Zielpopulation entsprachen auch den Charakteristika der mit dem IMS® Disease Analyzer ausgewerteten Patienten in Deutschland, die mit Metformin und einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitoren, Sodium Glucose Cotransporter (SGLT-2)-Inhibitoren, Glinide, Sulfonylharnstoffe, Glitazone) (Vergleichsarm, n=8058) sowie mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden (Behandlungsarm, n=560) (IMS Health, 2016).

Im Vergleichsarm (IMS-Daten) (Metformin+ein weiteres OAD) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 67,3 Jahre (SD: 11,2) alt, wogen durchschnittlich 89,8 kg (SD: 19,0; n=2257) und hatten einen mittleren BMI von 31,1 kg/m^2 (SD: 5,7; n=2074). Der Anteil der Frauen lag bei 41%. Insgesamt wurden 8,5% (n=685) der 8058 mit Metformin+OAD behandelten Patienten im beobachteten Zeitraum (1. Halbjahr 2014 versus 2. Halbjahr 2014) auf diese Therapie umgestellt. Für 66% dieser Patienten (n=452) war der HbA1c-Wert

dokumentiert. Vor der Umstellung wiesen die Patienten einen mittleren HbA1c von 58,5 mmol/mol (entspricht einem HbA1c von 7,5%; SD: 14,5 mmol/mol).

Im Behandlungsarm (IMS-Daten) (Metformin+Saxagliptin) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 66,5 Jahre (SD: 10,9) alt, wogen durchschnittlich 91,3 kg (SD: 16,9; n=166) und hatten einen mittleren BMI von 31,4 kg/m^2 (SD: 5,2; n=160). Der Anteil der Frauen lag bei 38%. Insgesamt 23,0% (n=129) der 560 mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten wurden innerhalb des betrachteten Zeitraums auf diese Therapie umgestellt. Für 60% dieser Patienten (n=77) war der HbA1c-Wert dokumentiert. Vor der Umstellung wiesen die Patienten einen mittleren HbA1c von 56,9 mmol/mol auf (entspricht einem HbA1c von 7,4%; SD: 15,0 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 ZP ab, mit der Ausnahme des geringeren Frauenanteils der ausgewerteten Patienten in Deutschland.

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

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

Die aktuelle NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) empfiehlt, den Blutzuckerspiegel in einem definierten Zielkorridor zu halten. Dementsprechend wurde in den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 die absolute Veränderung des HbA1c erfasst. Der HbA1c wurde im vorliegenden Dossier aber nur zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte berücksichtigt, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien.

Die NVL nennt die Vermeidung von Hypoglykämien explizit bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl, sodass der als sekundärer Endpunkt untersuchte Anteil der Patienten, die unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin+Glipizid wenigstens eine Hypoglykämie hatten, diese Empfehlungen aufnimmt. Die Post-hoc-Auswertung der Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie gewährleistet mit dem gewählten Cut-off eines Blutzuckerwertes <50 mg/dL eine hohe Messsicherheit. Diese entspricht der in den aktuellen Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (G-BA, 2013a) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013d)

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 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 H. et al., 2007).

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

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

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

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

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

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: 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			
D1680C00001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – ZP zVT	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch

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

Dargestellte Population der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

In der Studie wurde eine Blockrandomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit

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

Studie D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: 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
D1680C00001	ja	ja	ja	nein	ja[a]	nein[b]
D1680L00002	ja	ja	ja	nein	ja[a]	nein[b]
D1680C00003	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet.

b: Mortalität wurde in diesen Studien nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Insgesamt gab es in der Studie D1680C00001 vier Todesfälle in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und zwei Todesfälle in der Metformin+Glipizid-Gruppe nach 104 Wochen. In der Studie D1680L00002 gab es jeweils einen Todesfall in jeder Behandlungsgruppe.

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
D1680C00001	nein	nein	nein	ja	ja
D1680L00002	nein	nein	nein	ja	ja
D1680C00003	nein	ja	ja	ja	ja

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu hyperosmolaren Komata liegen keine relevanten Studiendaten vor.

Verwendete Daten

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

Zum anderen werden die Ergebnisse sind jeweils für diejenige Population der Patienten dargestellt, die mit Metformin+Saxagliptin in der mit Komboglyze® möglichen Tagesdosis von ≥1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurde (Zielpopulation). Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min wurden ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (AstraZeneca, 2015a). Patienten, die weitere Kontraindikationen gegen Metformin aufwiesen, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen. Im Interventionsarm werden die Patienten

selektiert, die nach Randomisierung zu Saxagliptin mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC), mit Ausnahme von Sulfonylharnstoff, behandelt wurden. Im Vergleichsarm werden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Komboglyze® ein Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin+SOC (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen Sulfonylharnstoff beinhaltete) und Metformin+Placebo+SOC+SU (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen DPP-4-Inhibitor beinhaltete). Dieser Vergleich gegenüber der zVT wird bei der Darstellung der Ergebnisse als „D1680C0003 – Zielpopulation zVT (ZP zVT)“ bezeichnet.

Die Daten für die Zielpopulation 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.

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

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

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

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

Tabelle 4-20: 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 Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Gesamtmortalität wurde in der Studie D1680C00003 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist somit für die Betrachtung der 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		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**		
Gesamtmortalität	420 (5,10)	2,50	378 (4,60)	2,26	1,11 [0,96;1,27]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[c]**
	n[a] (%)	**Eventrate[b]/ 100 PJ**	**n[a] (%)**	**Eventrate[b]/ 100 PJ**	**HR [95%-KI]**
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+SOC+SU**		
	N=563		**N=24**		
Gesamtmortalität	18 (3,20)	1,54	4 (16,67)	8,38	**0,17 [0,06;0,59]**

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: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

In Tabelle 4-21 sind die Ergebnisse zur Gesamtmortalität für die Studie D1680C00003 dargestellt.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der ZP zVT-Auswertung zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe gegenüber der Metformin+Placebo+SOC+SU-Behandlungsgruppe.

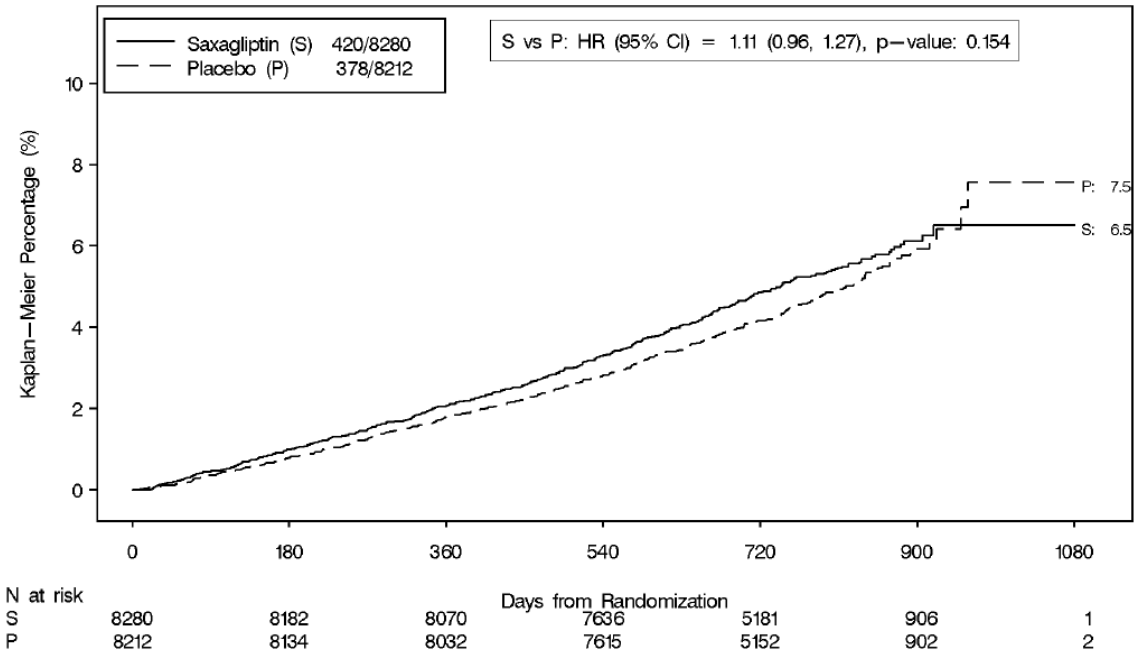

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

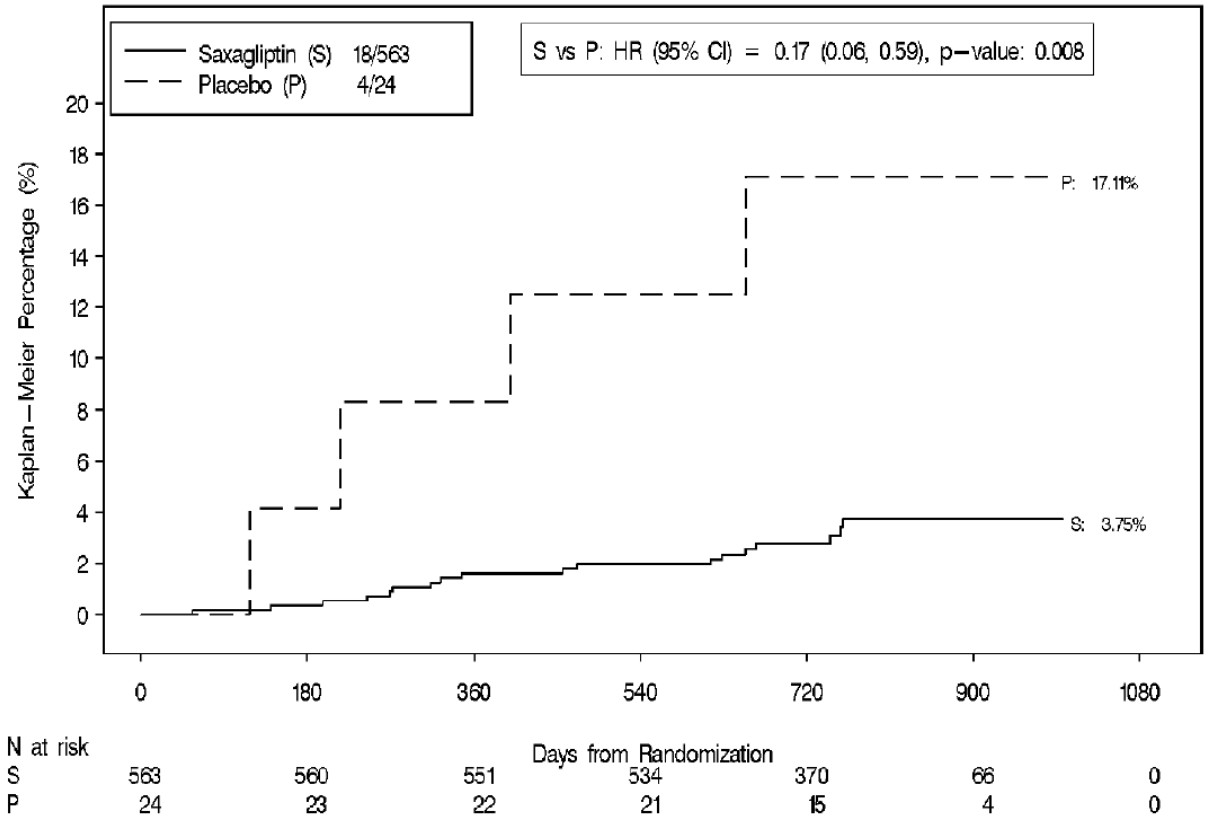

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

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.

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

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

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

Tabelle 4-23: 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
D1680C00001[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

a: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet.

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien D1680C00001 und D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall war der primäre Endpunkt der Studie D1680C00003. Für die primäre Auswertung wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer dieser drei Komponenten betrachtet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei allen randomisierten

Patientenerhoben (ITT). Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt ist für die Studienpopulation (SP)-Auswertung 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 kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen	234	10 (4,3)	221	8 (3,6)	1,19 [0,46;3,07]	1,18 [0,47;2,94]	0,01 [-0,03;0,04]
104 Wochen	234	16 (6,8)	222	13 (5,9)	1,18 [0,55;2,51]	1,17 [0,57;2,37]	0,01 [-0,03;0,05]
D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+Glimepirid**				
52 Wochen	190	10 (5,3)	171	8 (4,7)	1,13 [0,44;2,94]	1,13 [0,45;2,78]	0,01 [-0,04;0,05]

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

Studie D1680C00001 und D1680L00002

In der Studie D1680C00001 kann in Bezug auf kardiale Ereignisse weder nach 52 noch nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Glipizid beobachtet werden.

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

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 waren nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in den Sicherheitsendpunkten zu zeigen. Aufgrund der geringen Anzahl an kardialen Ereignissen hat dieser Endpunkt nur eine geringe Aussagekraft. Besser zur Interpretation der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität sind daher die Ergebnisse der Studie D1680C00003 geeignet, die in Tabelle 4-25 dargestellt sind.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[c]**
	n[a] (%)	**Eventrate[b]/ 100 PJ**	**n[a] (%)**	**Eventrate[b] /100 PJ**	**HR [95%-KI]**
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
	N=8280		**N=8212**		
kombinierter Endpunkt[d]	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 [0,89;1,12]
Einzelkomponenten					
CV Tod	269 (3,2)	1,60	260 (3,2)	1,56	1,03 [0,87;1,22]
nicht tödlicher Myokardinfarkt	240 (2,9)	1,46	260 (3,2)	1,60	0,92 [0,77;1,09]
nicht tödlicher Schlaganfall	143 (1,7)	0,87	123 (1,5)	0,75	1,15 [0,91;1,47]
alle Myokardinfarkte	265 (3,2)	1,61	278 (3,4)	1,71	0,95 [0,80;1,12]
alle Schlaganfälle	157 (1,9)	0,95	141 (1,7)	0,86	1,11 [0,88;1,39]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+SOC+SU**		
	N=563		**N=24**		
kombinierter Endpunkt[d]	28 (4,97)	2,45	2 (8,33)	4,19	0,53 [0,16;3,29]
Einzelkomponenten					
CV Tod	10 (1,78)	0,86	2 (8,33)	4,19	0,19 [0,05;1,23]
nicht tödlicher Myokardinfarkt	11 (1,95)	0,96	0 (0,00)	0,00	nicht berechenbar
nicht tödlicher Schlaganfall	9 (1,60)	0,78	0 (0,00)	0,00	nicht berechenbar
alle Myokardinfarkte	12 (2,13)	1,04	0 (0,00)	0,00	nicht berechenbar
alle Schlaganfälle	10 (1,78)	0,87	0 (0,00)	0,00	nicht berechenbar

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt[c]
	n[a] (%)	Eventrate[b]/ 100 PJ	n[a] (%)	Eventrate[b] /100 PJ	HR [95%-KI]

a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt

b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen

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

d: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.

CV: kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der ZP zVT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des kombinierten Endpunkts für die beiden Behandlungsarme. Darüber hinaus können auch keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des kardiovaskulären Todes gezeigt werden. Für den nicht tödlichen Myokardinfarkt, nicht tödlichen Schlaganfall, alle Myokardinfarkte und alle Schlaganfälle können keine HR berechnet werden.

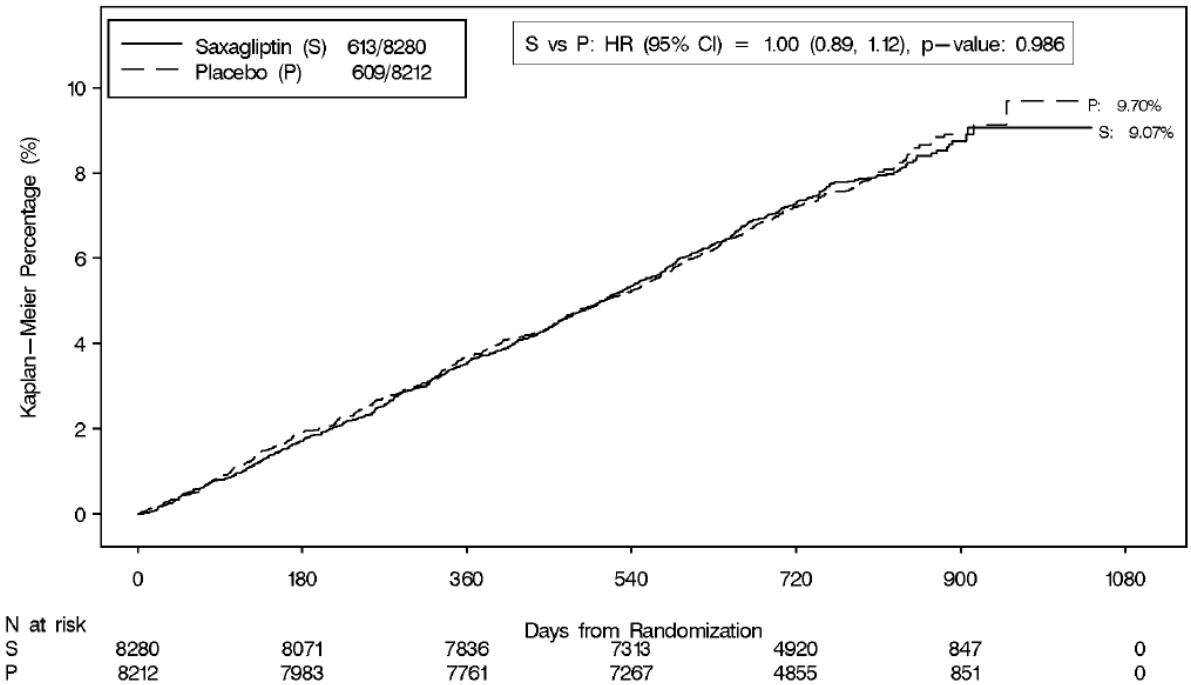

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

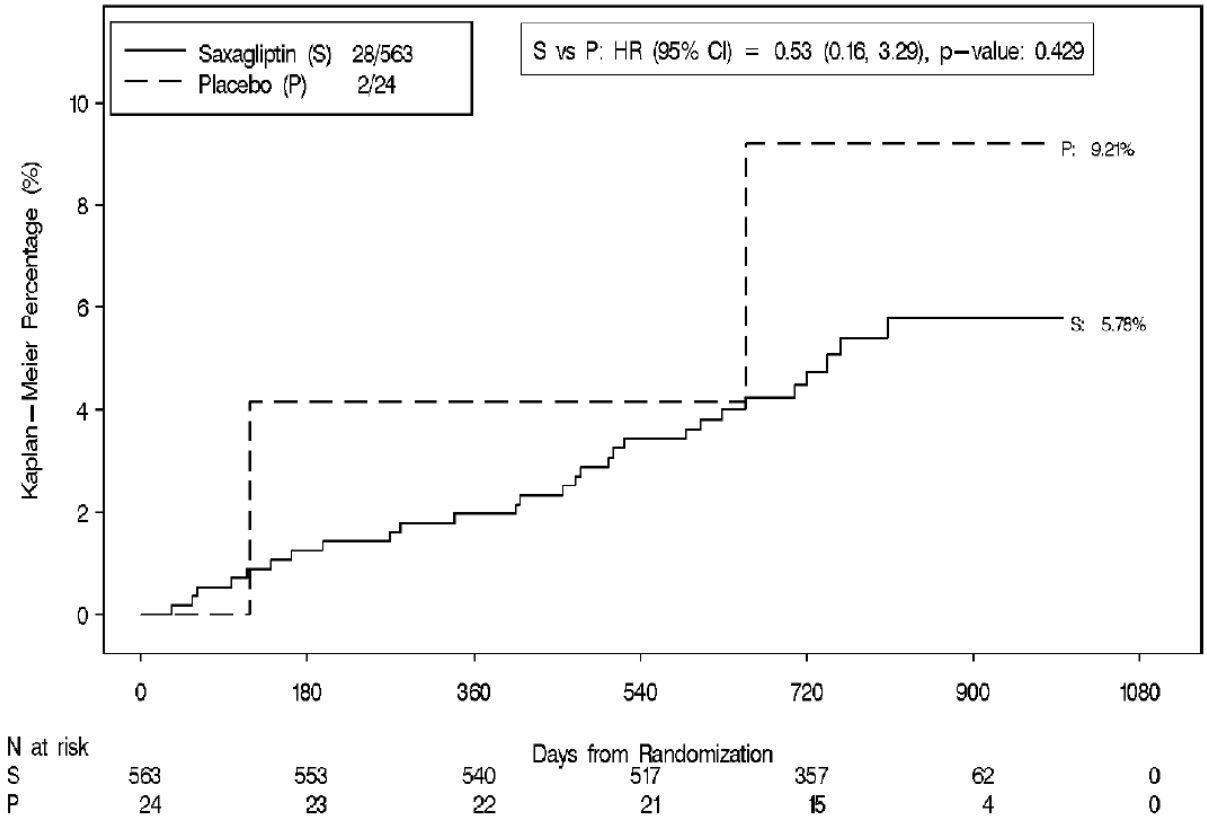

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

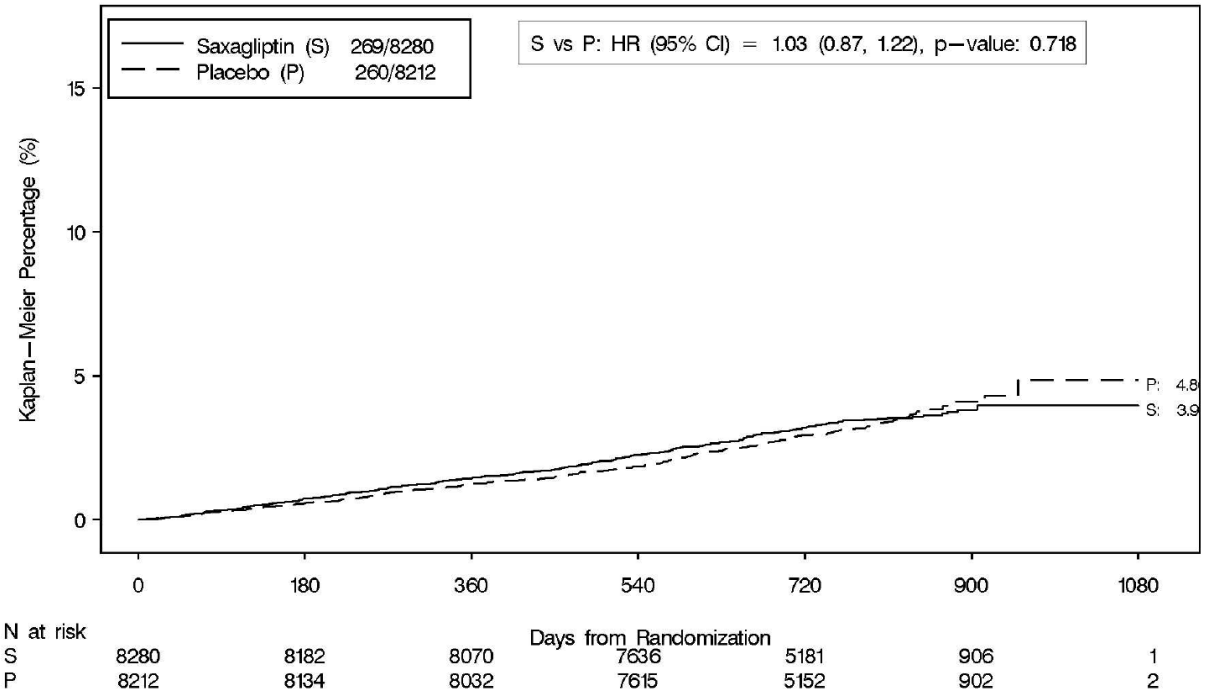

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für kardiovaskulären Tod für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

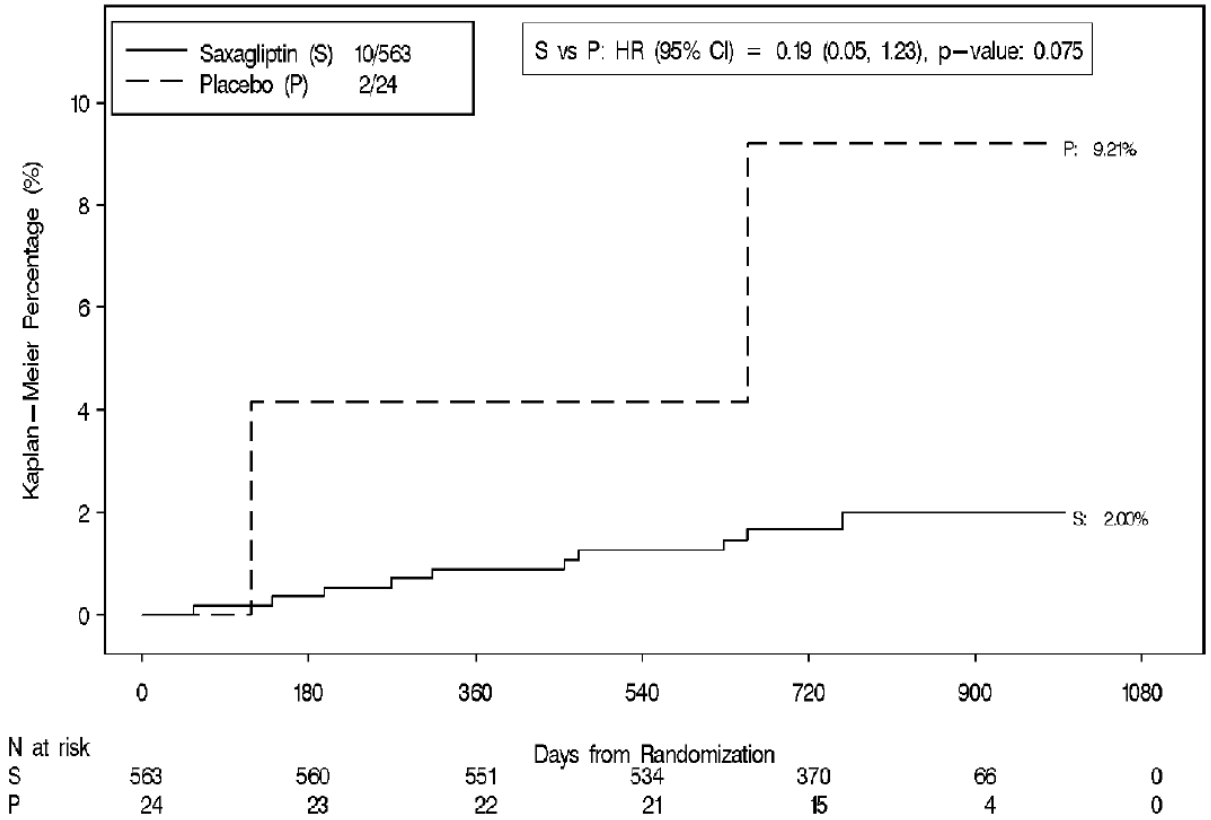

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für kardiovaskulären Tod für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

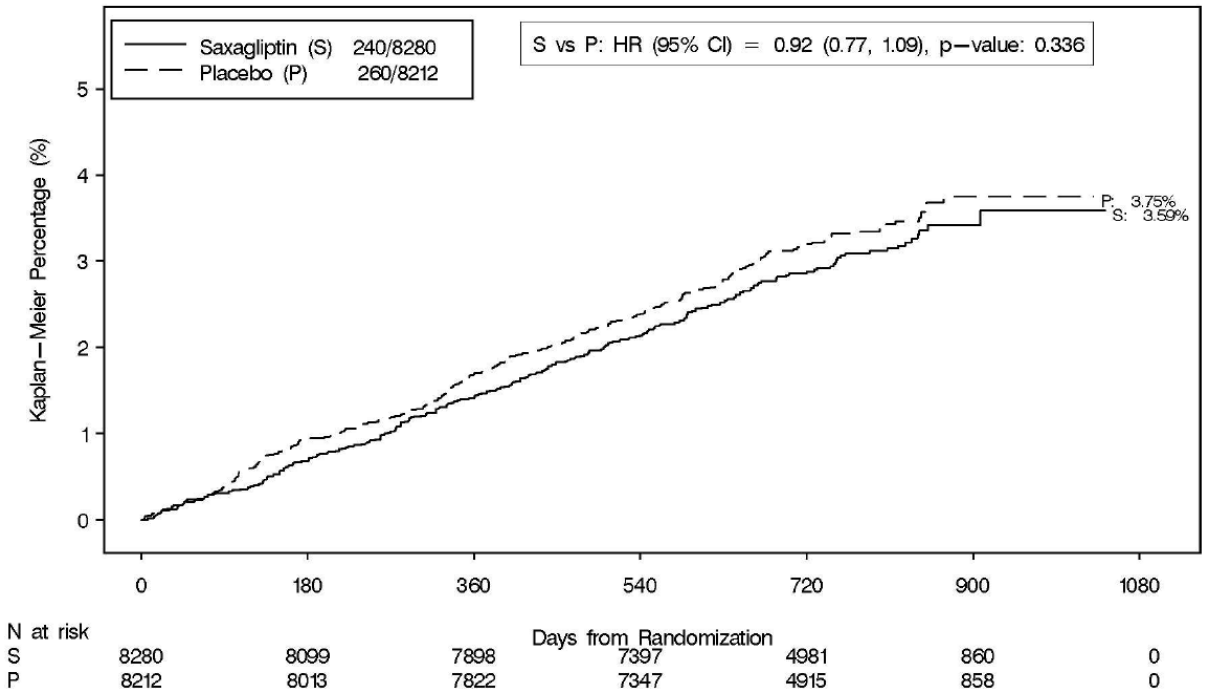

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

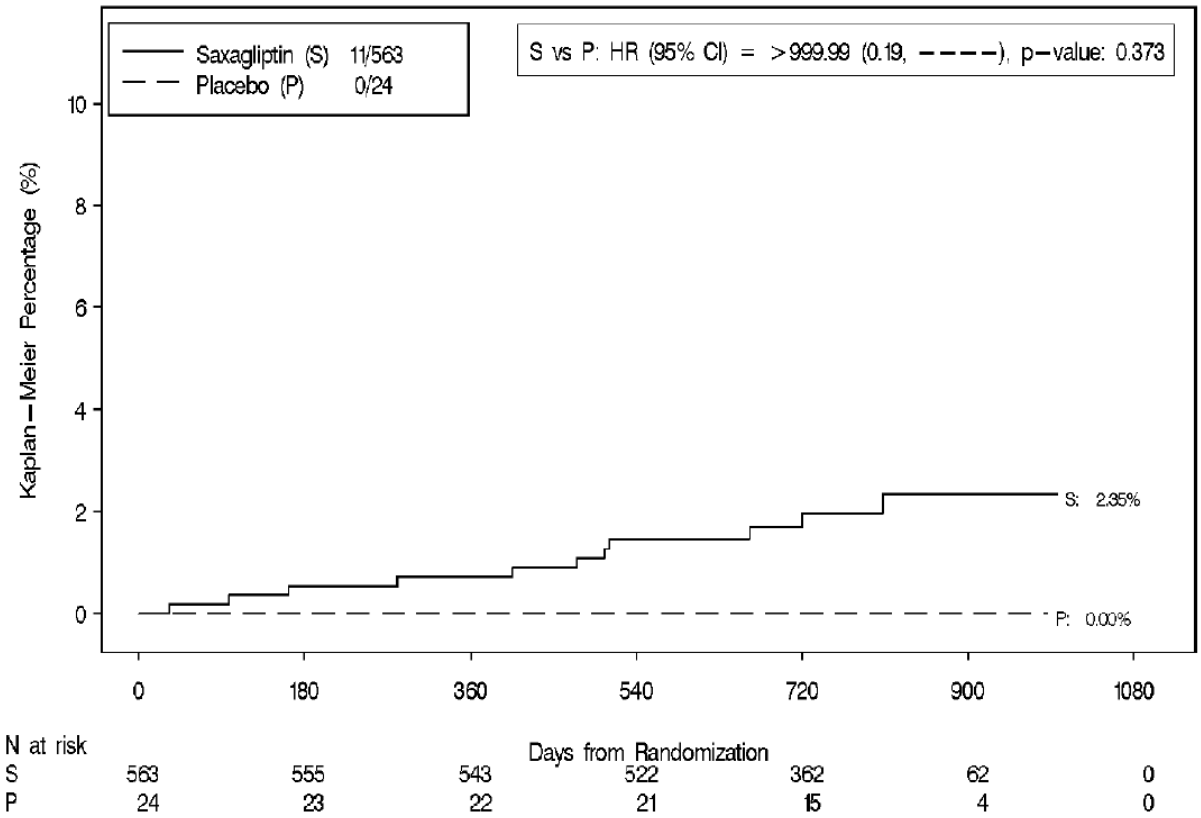

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für nicht tödlichen Myokardinfarkt für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

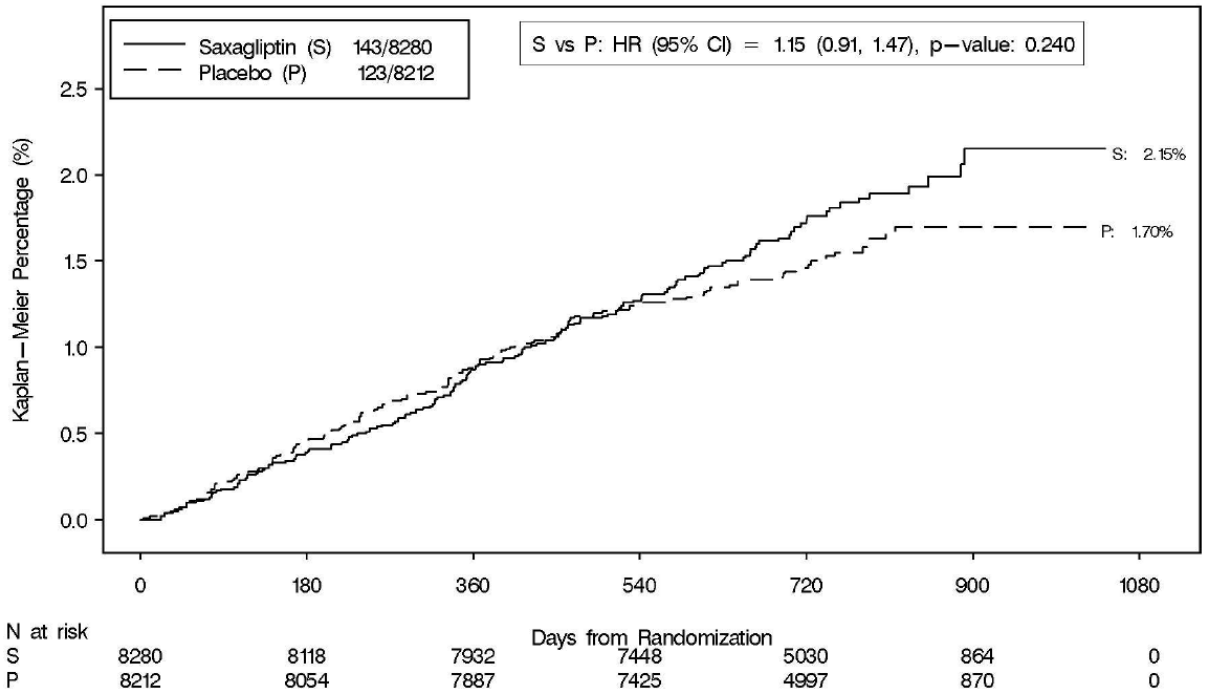

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für nicht tödlichen Schlaganfall für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

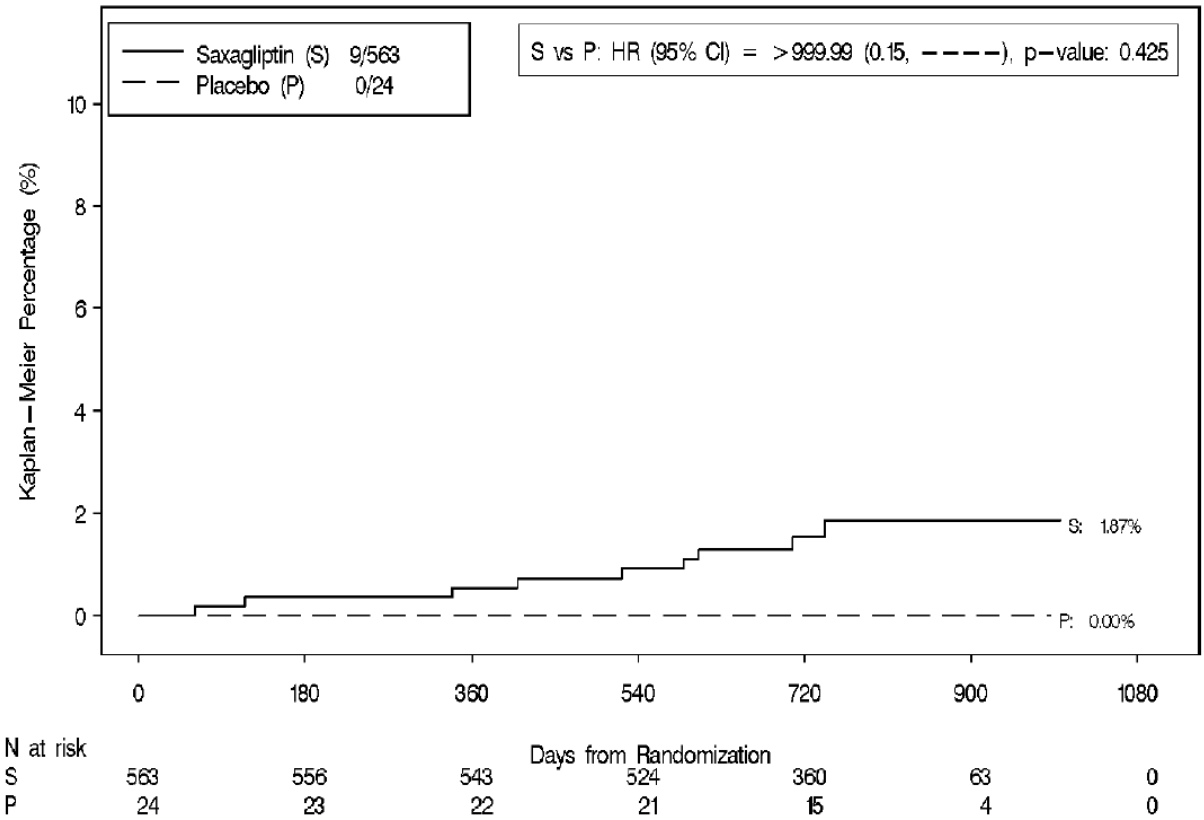

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für nicht tödlichen Schlaganfall für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

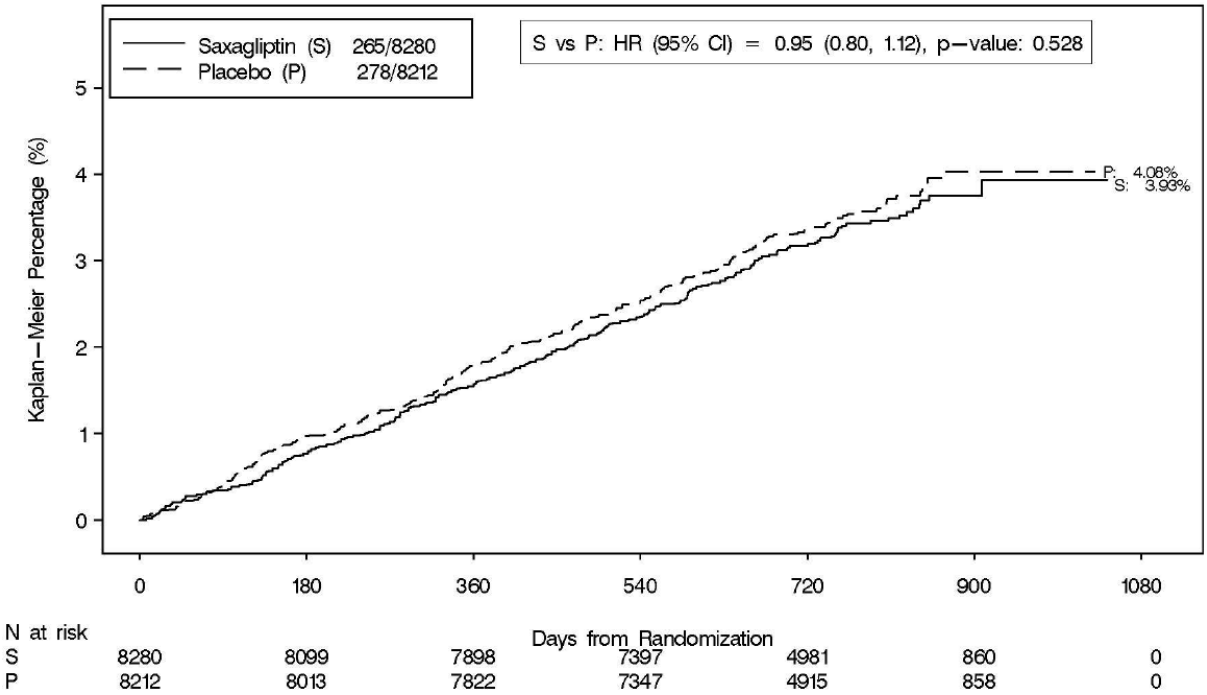

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

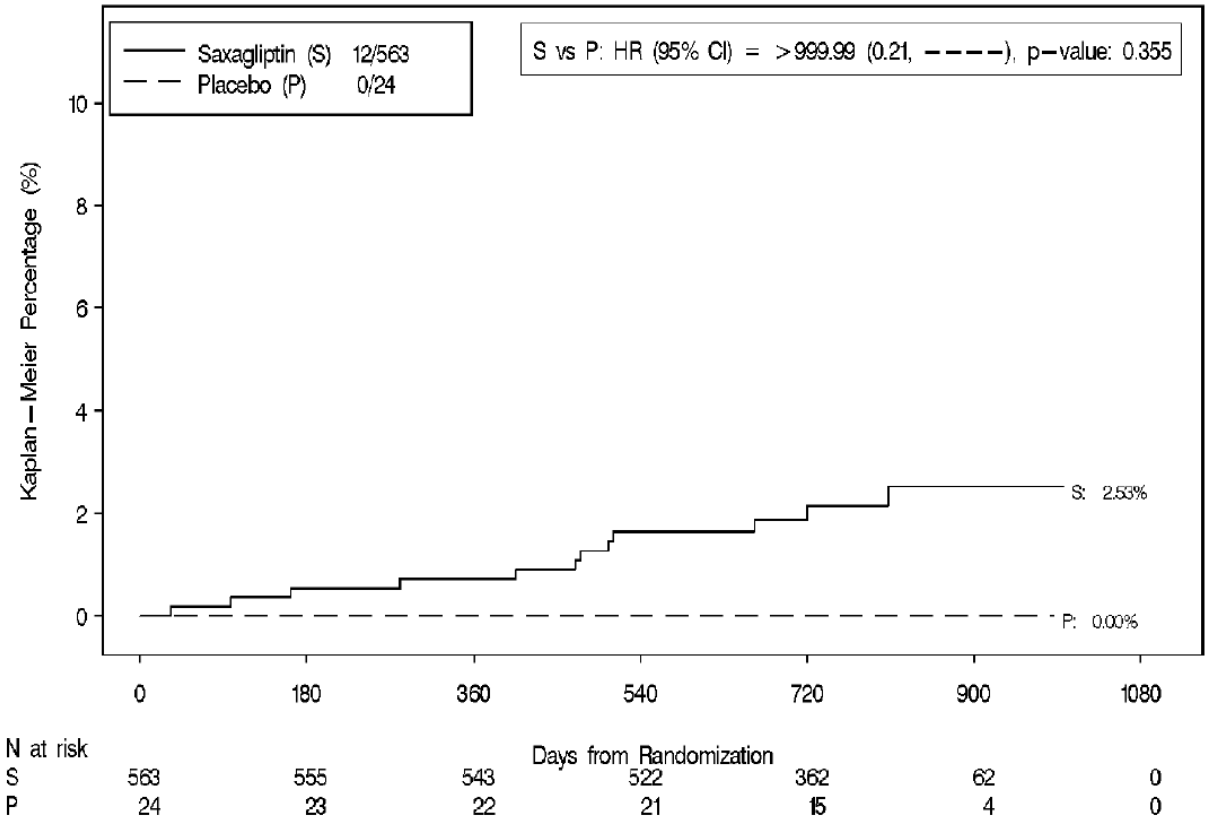

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

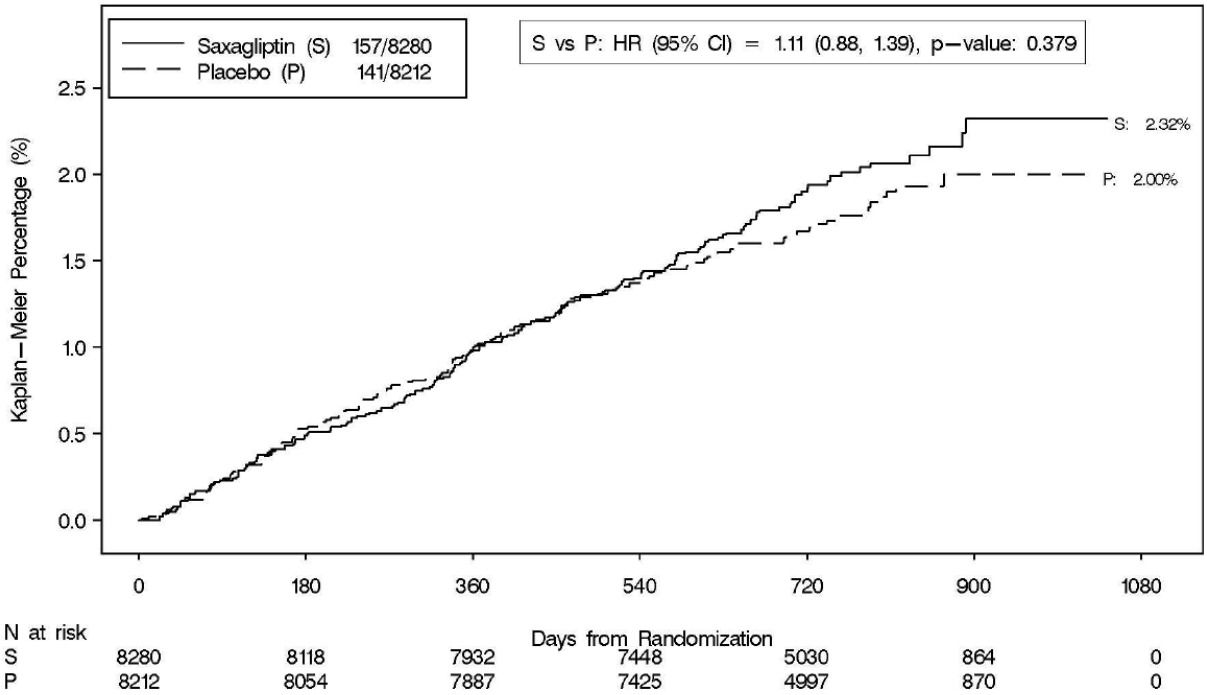

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

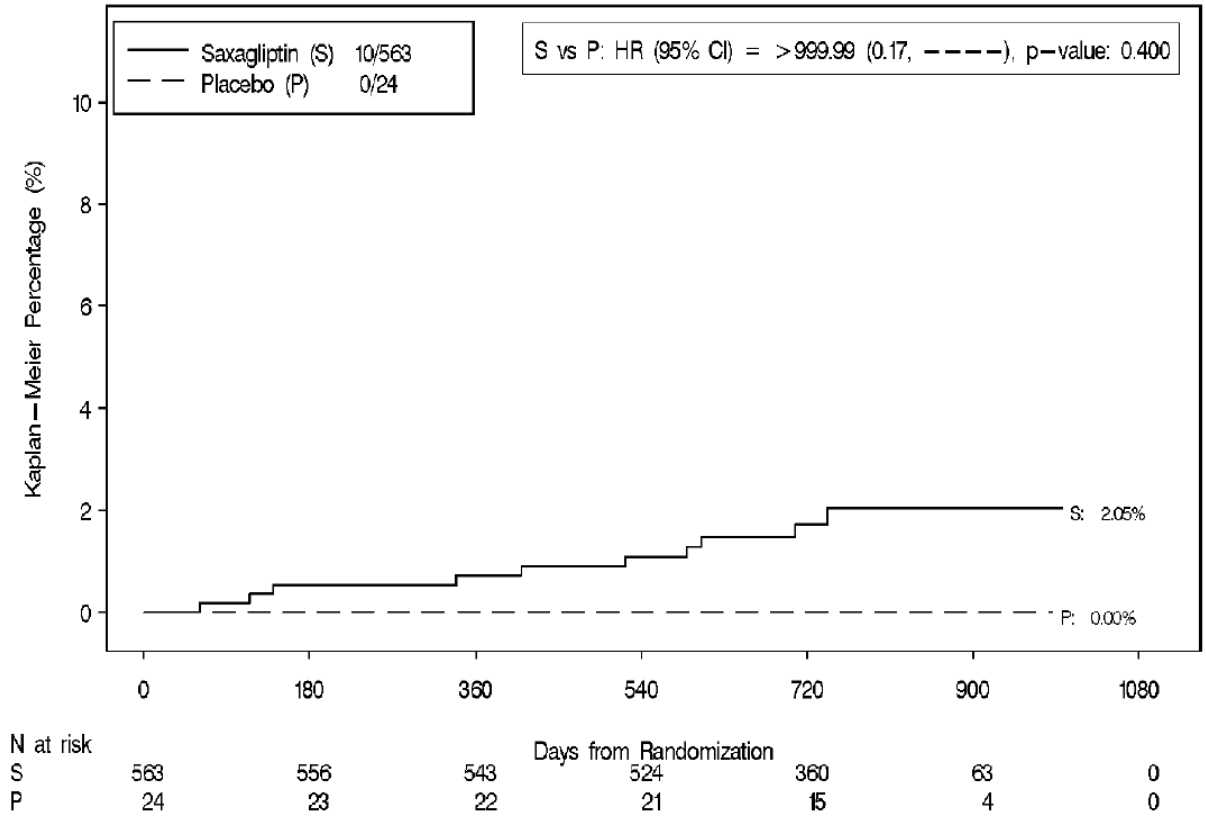

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären sowie zerebrovaskulären Folgeerkrankungen durch eine adäquate Diagnostik und Therapie des

Diabetes und der assoziierten Risikofaktoren ist ein zentrales Ziel in der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zahlen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes haben gezeigt, dass 26,0% der Frauen und 20,6% der Männer, die an einem diagnostizierten Diabetes mellitus leiden, als Langzeiterkrankung eine Herzkomplikation erleiden (Robert Koch Institut, 2011). Die NVL empfiehlt vorrangig, durch eine adäquate antihyperglykämische Einstellung einer Makroangiopathie vorzubeugen, wobei es langfristig das Auftreten von mikrovaskulären Ereignissen zu verringern gilt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

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

4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

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 4-26: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

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

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

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

Studie D1680L00002

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) war ein sekundärer Endpunkt der Studie und wurde wie in der Studie D1680C00001 anhand der Differenz der adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt (ANCOVA). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) anhand des HbA1c-Wertes in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) war ein weiterer Endpunkt der Studie und wurde wie in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 anhand der Differenz der adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52 und Woche 104 sowie zu Behandlungsende relativ zum Wert bei Studienbeginn beurteilt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant mit einem Repeated-Measures-Modell statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) anhand des HbA1c-Wertes ist für die SP-Auswertung 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 4-28: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (D1680C00001, D1680L00002)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungs-unterschied[b] (in %) MWD (SE)[95%-KI]**
	N	**Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in %) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**N**	**Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in %) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**				**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen	231	7,74 (0,059)	7,13 (0,070)	-0,60 (0,053)	217	7,66 (0,060)	6,97 (0,065)	-0,70 (0,055)	0,11 (0,076) [-0,04;0,26]
104 Wochen	231	7,74 (0,059)	7,30 (0,068)	-0,43 (0,055)	218	7,66 (0,060)	7,26 (0,069)	-0,42 (0,057)	-0,01 (0,079) [-0,16;0,15]
D1680L00002	**Metformin+Saxagliptin**				**Metformin+Glimepirid**				
52 Wochen	186	7,64 (0,047)	7,26 (0,053)	-0,38 (0,053)	164	7,67 (0,048)	7,10 (0,065)	-0,57 (0,063)	**0,18 (0,075) [0,03;0,33]**

a: adjustierter Mittelwert
b: ANCOVA-Modell
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungs-unterschied (in %) MWD (SE) [95%-KI]**
	N	**Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)**	**Endwert (in %) Mittelwert (SE)**	**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**N**	**Ausgangswert (in %) Mittelwert (SE)**	**Endwert Mittelwert (in %) (SE)**	**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**				**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen	231	7,74 (0,059)	n.b.	-0,63 (0,048)	218	7,66 (0,060)	n.b.	-0,71 (0,049)	0,08 (0,068) [-0,05;0,21]
104 Wochen	231	7,74 (0,059)	n.b.	-0,46 (0,058)	218	7,66 (0,060)	n.b.	-0,41 (0,060)	-0,05 (0,083) [-0,22;0,11]
D1680L00002	**Metformin+Saxagliptin**				**Metformin+Glimepirid**				
52 Wochen	186	7,64 (0,047)	n.b.	-0,37 (0,048)	164	7,67 (0,048)	n.b.	-0,57 (0,049)	**0,20 (0,069) [0,06;0,33]**
	N	**Ausgangswert (in %) Mittelwert (SD)**	**Endwert (in %) Mittelwert (SD)**	**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**N**	**Ausgangswert (in %) Mittelwert (SD)**	**Endwert Mittelwert (in %) (SD)**	**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**MWD (in %) (SE) [95%-KI]**
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**				**Placebo+SOC**				
		N=8129				**N=8070**			
52 Wochen	6911	7,98 (1,417)	7,59 (1,378)	-0,41 (0,027)	6772	7,98 (1,423)	7,93 (1,479)	-0,06 (0,027)	**-0,35 (0,020) [-0,39;-0,31]**
104 Wochen	5999	7,98 (1,417)	7,61 (1,436)	-0,36 (0,027)	5822	7,98 (1,423)	7,91 (1,524)	-0,07 (0,027)	**-0,30 (0,021) [-0,34;-0,26]**
Behandlungsende	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	**Metformin+Saxagliptin+SOC**				**Metformin+Placebo+SOC+SU**				
		N=555				**N=24**			
52 Wochen	491	7,43 (1,249)	6,96 (1,091)	-0,48 (0,045)	20	8,48 (1,669)	8,08 (1,612)	-0,06 (0,214)	-0,41 (0,219) [-0,84;0,02]
104 Wochen	439	7,43 (1,249)	7,05 (1,217)	-0,38 (0,046)	17	8,48 (1,669)	7,75 (1,449)	-0,46 (0,223)	0,08 (0,228) [-0,37;0,52]
Behandlungsende	443	7,43 (1,249)	7,07 (1,248)	-0,36 (0,046)	17	8,48 (1,669)	7,65 (1,586)	-0,56 (0,223)	0,20 (0,228) [-0,25;0,65]

a: adjustierter Mittelwert

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berichtet; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C00001

Die Studie D1680C00001 (Tabelle 4-28) zeigt die Nichtunterlegenheit von Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid bei der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c). Als Nichtunterlegenheitsschranke war im Protokoll ein Unterschied von 0,35% festgelegt. Beide Therapiearme in der Studie zeigen eine Blutzuckersenkung nach 52 Wochen (Metformin+Saxagliptin: -0,60%, Metformin+Glipizid: -0,70%) und nach 104 Wochen (Metformin+Saxagliptin: -0,43%, Metformin+Glipizid: -0,42%). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Therapieoptionen.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 gab es in der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine höhere HbA1c-Reduktion von 0,18% gegenüber Metformin+Saxagliptin. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant. Die Observed Cases/Repeated-Measures-Analyse (Tabelle 4-29) bestätigen die Robustheit der Ergebnisse.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studie D1680C00003 wurde das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52/104/ Behandlungsende mittels Repeated-Measures-Analyse erfasst. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 4-29 für die beiden Populationen Studienpopulation und 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 ebenfalls eine Blutzuckersenkung in beiden Therapiearmen nach 52 Wochen (Metformin+Saxagliptin+SOC: -0,48%, Metformin+Placebo+SOC+SU: -0,06%), 104 Wochen (Metformin+Saxagliptin+SOC: -0,38%, Metformin+Placebo+SOC+SU: -0,46%) und bei Behandlungsende (Metformin+Saxagliptin+SOC: -0,36%, Metformin+Placebo+SOC+SU: -0,56%). Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Therapieoptionen.

Aufgrund des Studiendesigns der Studie D1680C00003 und der Möglichkeit der blutzuckerbedingten Therapieoptimierung hat dieser Endpunkt nur eine geringe Aussagekraft. Besser zur Interpretation der Blutzuckersenkung sind daher die Ergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 geeignet (Tabelle 4-28), die für die Untersuchung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle gegenüber der Vergleichstherapie geplant waren.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen	234	46 (19,7)	219	25 (11,4)	**1,90 [1,12;3,22]**	**1,72 [1,10;2,70]**	**0,08 [0,02;0,15]**
104 Wochen	234	118 (50,4)	220	102 (46,4)	1,18 [0,81;1,70]	1,09 [0,90;1,32]	0,04 [-0,05;0,13]
D1680L00002	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glimepirid**				
52 Wochen	189	17 (9,0)	169	11 (6,5)	1,42 [0,65;3,12]	1,38 [0,67;2,87]	0,03 [-0,03;0,08]

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

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 gab es in der Metformin+Glipizid-Gruppe nach 52 Wochen statistisch signifikant weniger Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe, allerdings gibt es nach 104 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 gibt es für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Zeitlicher Verlauf der HbA1c-Senkung

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

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

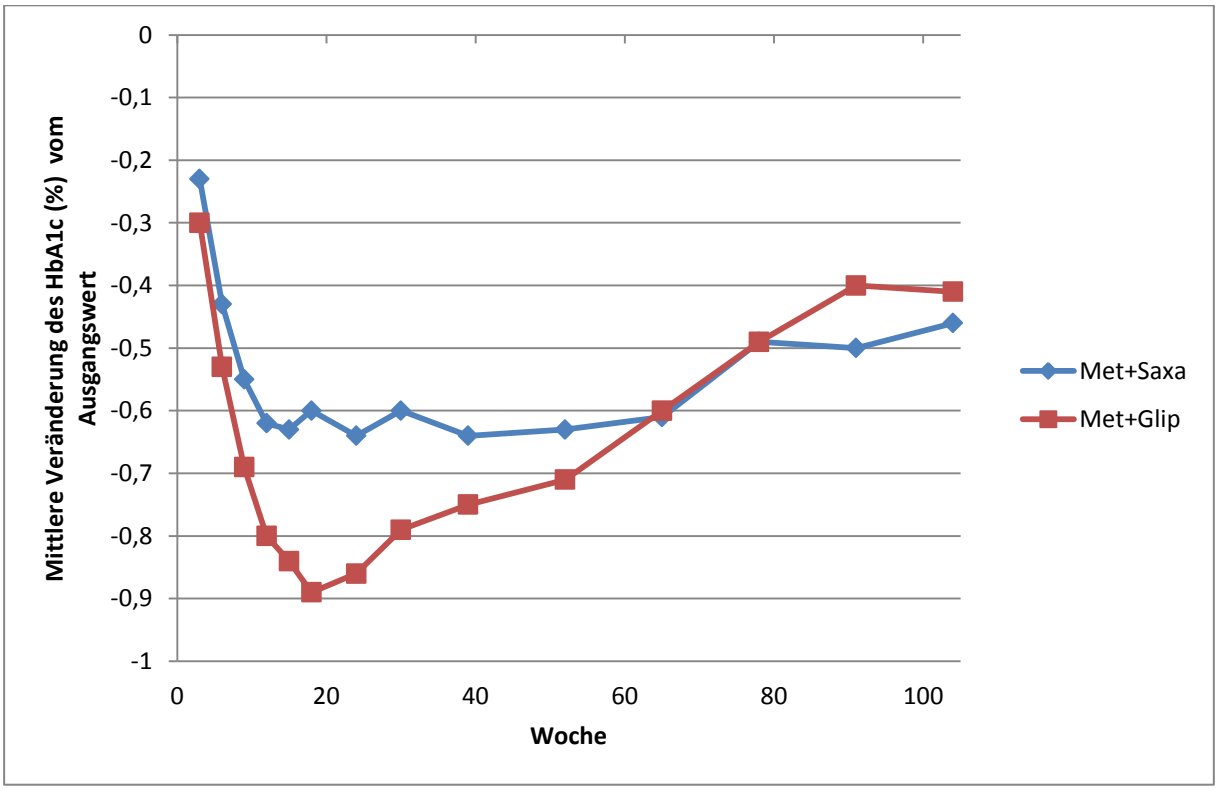

Abbildung 16: HbA1c-Kurvenverlauf, Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001)

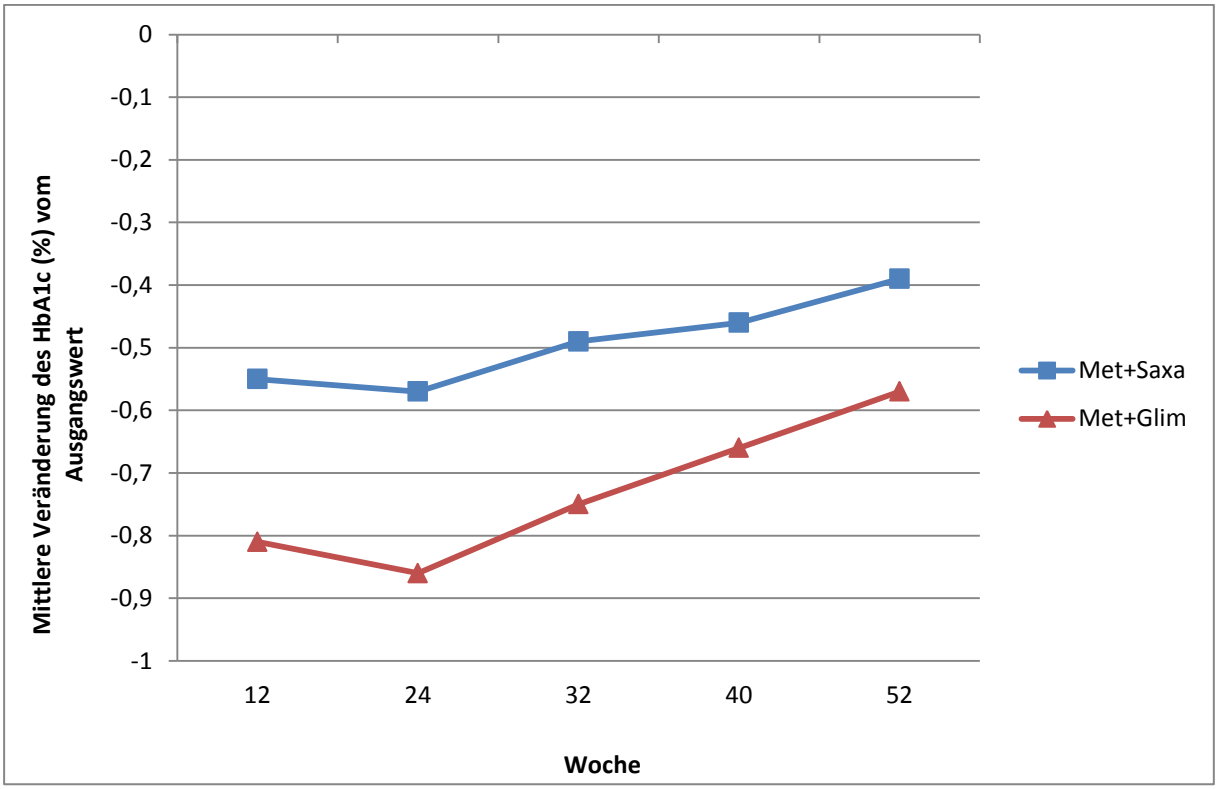

Abbildung 17: HbA1c-Kurvenverlauf, Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002)

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

Durch dieses substanzklassenspezifische Phänomen der Sulfonylharnstoffe wurde bei Berücksichtigung der in der Studie D1680C00001 präspezifizierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,35% das Kriterium der Nichtunterlegenheit für die mittleren HbA1c-Werte zwischen zu Woche 18 (Studie D1680C00001) bzw. zu den Visiten der Woche 12 bis 32 (Studie D1680L00002) nicht erfüllt. Zu allen anderen Messzeitpunkten war das Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt (Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32). Insgesamt ist mit diesem Ergebnis gemäß der EMA die Nichtunterlegenheit von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid in Bezug auf die Blutzuckersenkung gewährleistet (EMA, 2011) und auch der G-BA schlussfolgert, dass die beiden Therapien hinsichtlich der langfristigen Blutzuckersenkung vergleichbar sind (G-BA, 2013b).

Tabelle 4-31: Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (D1680C00001)

Differenz der adjustierten Veränderung vom Ausgangswert vs Met+Glip Ohne Patienten mit Metformin Ausgangsdosis <1700 mg				
Woche	Met+Saxa	Met+Glip	Differenz	95%-KI
3	-0,23	-0,3	0,06	[-0,06; 0,19]
6	-0,43	-0,53	0,1	[-0,02; 0,22]
9	-0,55	-0,69	0,14	[0,02; 0,27]
12	-0,62	-0,8	0,18	[0,06; 0,31]
15	-0,63	-0,84	0,21	[0,08; 0,34]
18	***-0,6***	***-0,89***	***0,3***	***[0,17; 0,42]***
24	-0,64	-0,86	0,21	[0,09; 0,34]
30	-0,6	-0,79	0,19	[0,06; 0,32]
39	-0,64	-0,75	0,11	[-0,02; 0,24]
52	-0,63	-0,71	0,08	[-0,05; 0,21]
65	-0,61	-0,6	-0,01	[-0,15; 0,13]
78	-0,49	-0,49	-0,01	[-0,15; 0,14]
91	-0,5	-0,4	-0,1	[-0,25; 0,05]
104	-0,46	-0,41	-0,05	[-0,22; 0,11]

Glip: Glipizid; KI: Konfidenzintervall; Met: Metformin; Saxa: Saxagliptin

Tabelle 4-32: Mittlere HbA1c-Werte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (D1680L00002)

Differenz der adjustierten Veränderung vom Ausgangswert vs Met+Glim Ohne Patienten mit Metformin Ausgangsdosis <1700 mg				
Woche	Met+Saxa	Met+Glim	Differenz	95%-KI
12	-0,55	-0,81	0,25	[0,15; 0,36]
24	-0,57	-0,86	0,29	[0,17; 0,42]
32	-0,49	-0,75	0,25	[0,12; 0,39]
40	-0,46	-0,66	0,2	[0,06; 0,34]
52	-0,39	-0,57	0,18	[0,03; 0,33]

Glip: Glimepirid; KI: Konfidenzintervall; Met: Metformin; Saxa: Saxagliptin

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) bei der Festlegung der individualisierten

Therapieziele berücksichtigt werden soll. In der Studie D1680C00001 konnte die Dosis von Glipizid in dreiwöchigen Intervallen auf bis zu 20 mg erhöht werden und ggf. bei Auftreten einer Hypoglykämie erneut reduziert werden. In der Studie D1680L00002 konnte die Glimepiriddosis während der ersten zwölf Wochen (Titrationsphase) angepasst werden, wobei im Anschluss die individuell angepasste Dosis für 40 Wochen konstant blieb und nicht auftitriert wurde. Bei Auftreten einer Hypoglykämie konnte jedoch die Dosis verringert werden. In der Studie D1680C00003 konnte, falls erforderlich, eine geringere Dosis an Insulinsekretagoga wie beispielsweise Sulfonylharnstoffe oder Insulin in Kombination mit Saxagliptin gegeben werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern. Eine Anpassung der Diabetestherapie wurde den Patienten nach Ermessen des Prüfers und entsprechend den lokalen Behandlungsempfehlungen gestattet, wobei auch eine Beendigung der bestehenden, eine Änderung der begleitenden Medikamentendosis oder einen Zugabe einer weiteren Diabetesmedikation (mit Ausnahme für DPP-4-Inhibitoren oder Glukacon-like peptide-1 (GLP-1)-Mimetika) möglich waren. Der HbA1c ist zudem ein entscheidender Laborwert in der Verlaufskontrolle, da das Nicht-Erreichen des individuell definierten HbA1c-Ziels nach drei bis sechs Monaten im Therapiealgorithmus der Trigger ist, der die jeweils indizierte Änderung der Behandlung auslöst.

In den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren HbA1c >6,5% aber maximal 12% betrug. In allen Studien wurde die absolute Veränderung des HbA1c im Verlauf der Studien untersucht. Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen 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 7,4% bis 8,5% ist vergleichbar mit dem HbA1c-Wert, der in deutschen Praxen behandelten Patienten bei Umstellung ihrer antidiabetischen Behandlung (IMS-Daten (n=452): 58,5 mmol/mol (SD: 14,5) entspricht einem HbA1c von 7,5%). 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 4-33: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 104 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) (Bestätigte symptomatische Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 104 Wochen der Behandlungsphase (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) (Bestätigte symptomatische Hypoglykämien) Schwere Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe (medizinische Hilfe von Familie/Freunden/anderen Personen) vonnöten war, der Blutzuckerwert <63 mg/dL war und eine schnelle Regeneration eintrat (Start und Stoppdatum des Ereignisses am selben Tag), innerhalb 52 Wochen bzw. 104 Wochen der Behandlungsphase. Leichte Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der keine externe Hilfe vonnöten war und Blutzuckerwert <63 mg/dL oder Anzahl der Patienten mit mindestens einem asymptomatischen Blutzuckerwert von <63 mg/dL innerhalb 52 Wochen bzw. 104 Wochen der Behandlungsphase.
D1680L00002	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase (Blutzuckerwert <50 mg/dL) (Bestätigte symptomatische Hypoglykämien) Schwere Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe vonnöten war mit oder ohne Blutzuckerwert <54 mg/dL und einer schnellen Regeneration nach Glukose- oder Glukagongabe, innerhalb 52 Wochen bzw. 104 Wochen der Behandlungsphase. Es ist möglich, dass während eines solchen Ereignisses keine Blutzuckermessung möglich war, jedoch wird die neurologische Regeneration als Zeichen der Normalisierung des Blutzuckerwertes als ausreichender Beweis für den niedrigen Blutzucker als Auslöser der schweren Hypoglykämie angesehen. Leichte Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie und Blutzuckerwert <54 mg/dL unabhängig von externer Hilfe oder Anzahl der Patienten mit mindestens einem asymptomatischen Blutzuckerwert von <54 mg/dL, wenn die Hypoglykämie nicht als schwere Hypoglykämie eingeordnet werden kann, innerhalb 52 Wochen bzw. 104 Wochen der Behandlungsphase.
D1680C00003	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von 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 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

Studie	Operationalisierung
	asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <50 mg/dL Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit einem Blutzuckerwert <50 mg/dL, jedoch ohne die Angabe des Patienten im Fragebogen, dass eine Hypoglykämie vorlag

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten kleiner oder gleich 50 mg/dL lag.

Die bei der Studiendatenauswertung angelegte Definition der bestätigten Hypoglykämien ist stringenter als die EMA-Kriterien für symptomatische Hypoglykämien (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 14. Mai 2012), welche der G-BA als zu erhebenden Endpunkt in der Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der

Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid), vom 11. Dezember 2012 fordert.

Schwere Hypoglykämien waren definiert als Anzahl von Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe (medizinische Hilfe von Familie/Freunden/anderen Personen) vonnöten war, bei der der Blutzuckerwert <63 mg/dL war und eine schnelle Regeneration eintrat (Start und Stoppdatum des Ereignisses am selben Tag). Leichte Hypoglykämien wurden definiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der keine externe Hilfe vonnöten war und bei der der Blutzuckerwert <63 mg/dL war oder als Anzahl der Patienten mit mindestens einem asymptomatischen Blutzuckerwert von <63 mg/dL.

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

Studie D1680L00002

In dieser Studie waren bestätigte symptomatische Hypoglykämien ebenfalls ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis. Bei einem Hypoglykämiesymptom musste der Blutzuckerwert des Patienten kleiner oder gleich 50 mg/dL liegen. Die bei der Studiendatenauswertung angelegte Definition der bestätigten Hypoglykämien ist stringenter als die EMA-Kriterien für symptomatische Hypoglykämien (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 14. Mai 2012), welche der G-BA als zu erhebenden Endpunkt in der Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid), vom 11. Dezember 2012 fordert. Patientenberichtete Hypoglykämien wurden vom Patienten in einem Tagebuch festgehalten.

Schwere Hypoglykämien waren definiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe vonnöten war mit oder ohne Blutzuckerwert <54 mg/dL und einer schnellen Regeneration nach Glukose- oder Glukagongabe. Es ist möglich, dass während eines solchen Ereignisses keine Blutzuckermessung möglich war, jedoch wird die neurologische Regeneration als Zeichen der Normalisierung des Blutzuckerwertes als ausreichender Beweis für den niedrigen Blutzucker als Auslöser der schweren Hypoglykämie angesehen. Leichte Hypoglykämien waren definiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie und Blutzuckerwert <54 mg/dL unabhängig von externer Hilfe oder als Anzahl der Patienten mit mindestens einem asymptomatischen Blutzuckerwert von <54 mg/dL, wenn die Hypoglykämie nicht als schwere Hypoglykämie eingeordnet werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist in der Studie niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen

Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In dieser Studie wurden alle Blutzuckerwerte <50 mg/dL unabhängig von Symptomen als Hypoglykämie erfasst und lösten die Berichterstattung als unerwünschtes Ereignis aus. Die Patienten mussten ein Tagebuch führen, in dem Symptome und jegliche Blutzuckerwerte <50 mg/dL erfasst wurden. Schwere Hypoglykämien waren definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe vonnöten und der Blutzuckerwert <50 mg/dL war. Es ist möglich, dass während eines solchen Ereignisses keine Blutzuckermessung möglich war, jedoch wird die neurologische Regeneration als Zeichen der Normalisierung des Blutzuckerwertes als ausreichender Beweis für den niedrigen Blutzucker als Auslöser der schweren Hypoglykämie angesehen. Leichte Hypoglykämien waren definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der keine externe Hilfe vonnöten war oder Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <50 mg/dL. Andere Hypoglykämien wurden definiert als Blutzuckerwert von <50 mg/dL jedoch ohne die Angabe des Patienten im Fragebogen, dass eine Hypoglykämie vorlag. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die randomisiert wurden, erhoben (ITT). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist für die SP-Auswertung 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 4-35: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[b] [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen	234	6 (2,6)	221	89 (40,3)	**0,04 [0,02;0,09]**	**0,06 [0,03;0,14]**	**-0,38 [-0,44;-0,31]**
104 Wochen	234	8 (3,4)	222	94 (42,3)	**0,05 [0,02;0,10]**	**0,08 [0,04;0,16]**	**-0,39 [-0,46;-0,32]**
D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+Glimepirid**				
52 Wochen	190	15 (7,9)	171	67 (39,2)	**0,13 [0,07;0,24]**	**0,20 [0,12;0,34]**	**-0,31 [-0,40;-0,23]**
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**				
Behandlungsende	8280	1462 (17,7)	8212	1277 (15,6)	**1,16 [1,07;1,26]**	**1,14 [1,06;1,22]**	**0,02 [0,01;0,03]**
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxa-gliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+ SOC+SU**				
Behandlungsende	563	23 (4,09)	24	2 (8,33)	0,47 [0,10;2,11]	0,49 [0,12;1,96]	-0,04 [-0,15;0,07]

a: nicht adjustiert; lokale Berechnung

b: Behandlungseffekt=Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Tabelle 4-36: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[b] [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen	234	0 (0,0)	221	21 (9,5)	**0,02 [0,00;0,33]**	**0,02 [0,00;0,36]**	**-0,10 [-0,13;-0,06]**
104 Wochen	234	0 (0,0)	222	23 (10,4)	**0,02 [0,00;0,30]**	**0,02 [0,00;0,33]**	**-0,10 [-0,14;-0,06]**
D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+Glimepirid**				
52 Wochen	190	1 (0,5)	171	19 (11,1)	**0,04 [0,01;0,32]**	**0,05 [0,01;0,35]**	**-0,11 [-0,15;-0,06]**
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]**
Behandlungsende	8280	703 (8,5)	8212	578 (7,0)	**1,23 [1,09;1,37]**	**1,21 [1,09;1,34]**	**0,01 [0,01;0,02]**
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+ SOC+SU**				
52 Wochen	563	3 (0,5)	24	0 (0,0)	0,31 [0,02;6,09]	0,31 [0,02;5,85]	0,01 [-0,05;0,06]
104 Wochen	563	5 (0,9)	24	0 (0,0)	0,48 [0,03;8,98]	0,49 [0,03;8,58]	0,01 [-0,05;0,06]
Behandlungsende	563	5 (0,9)	24	0 (0,0)	0,48 [0,03;8,98]	0,49 [0,03;8,58]	0,01 [-0,05;0,06]

a: 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: Behandlungseffekt=Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[b] [95%-KI]**
Hypoglykämien							
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen							
schwer	234	0 (0,0)	220	0 (0,0)	nicht berechenbar		
leicht	234	6 (2,6)	220	89 (40,5)	**0,04 [0,02;0,09]**	**0,06 [0,03;0,14]**	**-0,38 [-0,45;-0,31]**
104 Wochen							
schwer	164	0 (0,0)	159	0 (0,0)	nicht berechenbar		
leicht	234	8 (3,4)	222	94 (42,3)	**0,05 [0,02;0,10]**	**0,08 [0,04;0,16]**	**-0,39 [-0,46;-0,32]**
D1680L00002	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glimepirid**				
52 Wochen							
schwer	190	0 (0,0)	171	2 (1,2)	0,18[c] [0,01;3,73]	0,18[c] [0,01;3,73]	-0,01[c] [-0,03;0,01]
leicht	190	15 (7,9)	171	67 (39,2)	**0,13[c] [0,07;0,24]**	**0,20[c] [0,12;0,34]**	**-0,31[c] [-0,40;-0,23]**
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[d];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[d];0,01]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin +SOC**		**Metformin+Placebo+ SOC+SU**				
schwer	563	2 (0,36)	24	0 (0,00)	0,22 [0,01;4,67]	0,22 [0,01;4,50]	0,00 [-0,05;0,06]
leicht	563	20 (3,55)	24	2 (8,33)	0,41 [0,09;1,84]	0,43 [0,11;1,72]	-0,05 [-0,16;0,06]
andere	563	3 (0,53)	24	0 (0,00)	0,31 [0,02;6,09]	0,31 [0,02;5,85]	0,01 [-0,05;0,06]

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

a: 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: Behandlungseffekt=Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte

c: lokale Berechnung

d: 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: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C00001

In Studie D1680C00001 traten nach 52 Wochen bzw. 104 Wochen bei 40,3% bzw. 42,3% der mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten und bei 2,6% bzw. 3,4% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Das Odds Ratio für eine patientenberichtete Hypoglykämie zeigt sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Bestätigte Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) kamen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe nicht vor. In der Metformin+Glipizid-Gruppe hatten 9,5% der Patienten nach 52 Wochen und 10,4% der Patienten nach 104 Wochen bestätigte symptomatische Hypoglykämien. Der Behandlungsunterschied ist sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe im Vergleich zur Metformin+Glipizid-Gruppe. Es traten keine schweren Hypoglykämien auf. Leichte Hypoglykämien kamen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe bei 2,6% bzw. 3,4% nach 52 bzw. 104 Wochen vor, in der Metformin+Glipizid-Gruppe lag dieser Anteil mit 40,5% bzw. 42,3% etwa zehnmal so hoch. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

Studie D1680L00002

Auch in der Studie D1680L00002 traten nach 52 Wochen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe statistisch signifikant weniger patientenberichtete und bestätigte Hypoglykämien auf. In der Metformin+Saxagliptin-Gruppe kamen patientenberichtete/bestätigte symptomatische Hypoglykämien bei 7,9%/0,5% und in der Metformin+Glimepirid-Gruppe bei 39,2%/11,1% der Patienten vor.

Hinsichtlich der schweren Hypoglykämien kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Studie D1680L00002 gezeigt werden. Bei den leichten

Hypoglykämien gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Studienpopulation

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 OR für eine patientenberichtete Hypoglykämie zeigt dabei einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Es 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. 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 OR 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 OR 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.

ZP zVT

In der ZP zVT der Studie D1680C00003 traten in der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patientengruppe bei 4,09% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. In der Vergleichsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten traten bei 8,33% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Auch dieser Unterschied in den Behandlungseffekten ist nicht statistisch signifikant. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien traten nach 52 Wochen bei 0,5% der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten auf. Nach 104 Wochen und zu Behandlungsende traten bei 0,9% der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. In der Gruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten traten zu allen Zeitpunkten keine bestätigten symptomatischen Hypoglykämien auf. Die Effekte sind allerdings zu allen Zeitpunkten nicht statistisch signifikant. In der Behandlungsgruppe der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten wurde bei 0,36% der Patienten eine schwere Hypoglykämie, bei 3,55% eine leichte Hypoglykämie und bei 0,53% der Patienten eine Hypoglykämie anderer Art festgestellt. In der Vergleichsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten wiesen 8,33% eine leichte Hypoglykämie auf. Schwere Hypoglykämien und Hypoglykämien anderer Art traten in dieser

Behandlungsgruppe nicht auf. Das jeweilige OR für eine schwere, leichte oder andere Hypoglykämie zeigt keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen.

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

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

Zeitlicher Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien

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

Auch in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 traten zwar die meisten Hypoglykämien zu Beginn der Behandlung mit Metformin+Glipizid bzw. Metformin+Glimepirid auf, es wurden jedoch während der gesamten Behandlungsdauer weitere Hypoglykämien beobachtet (Abbildung 18 und Abbildung 19).

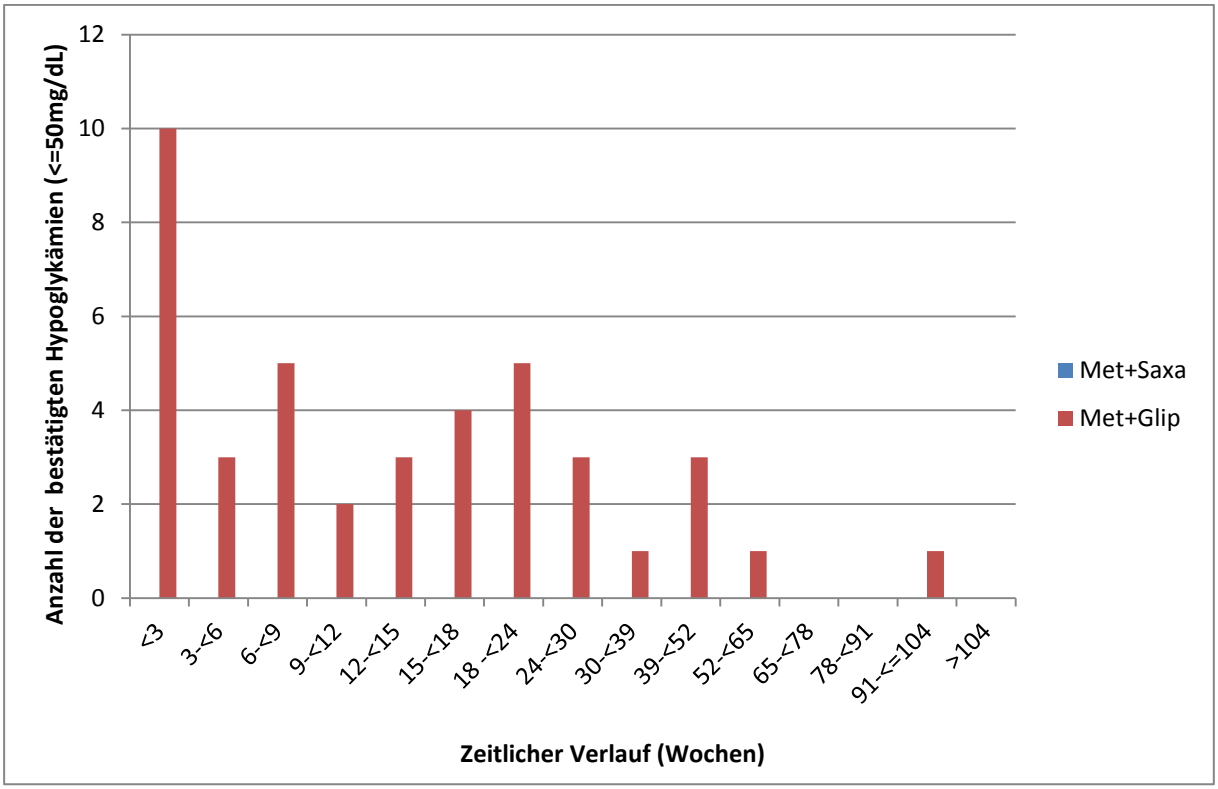

Abbildung 18: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001)

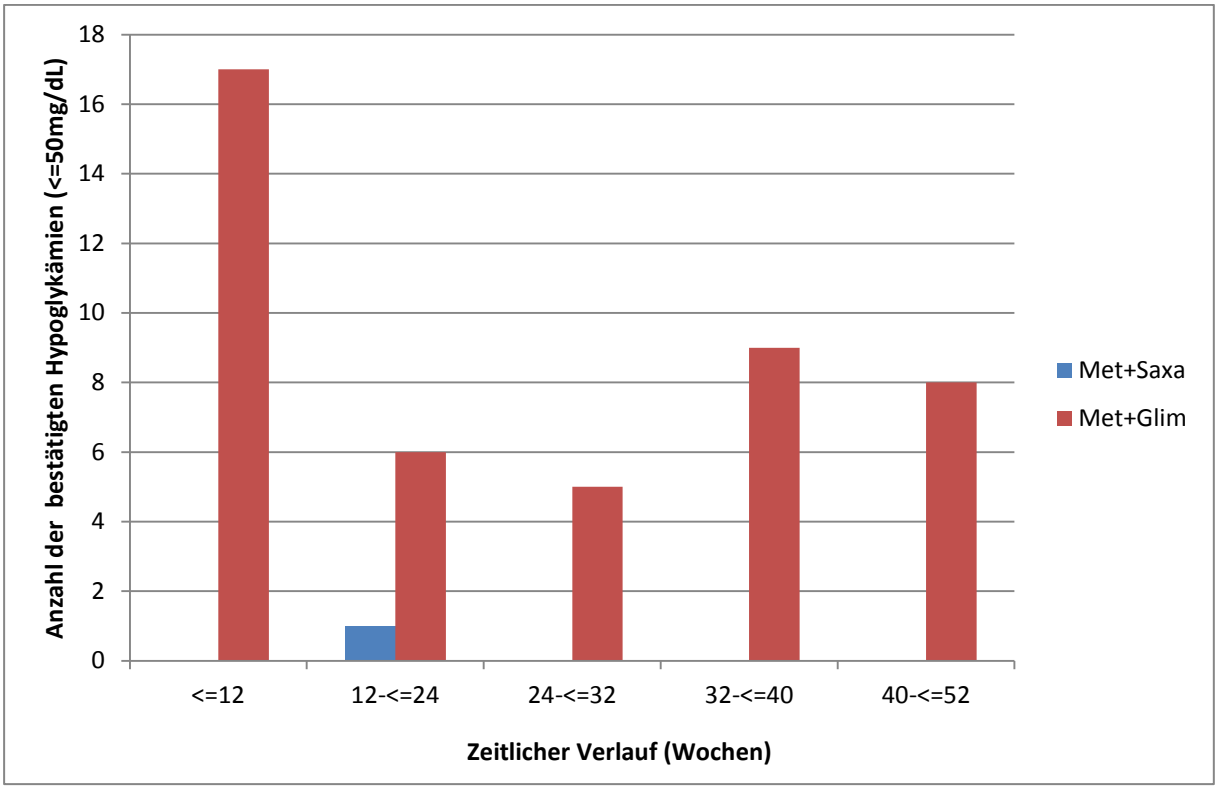

Abbildung 19: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002)

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

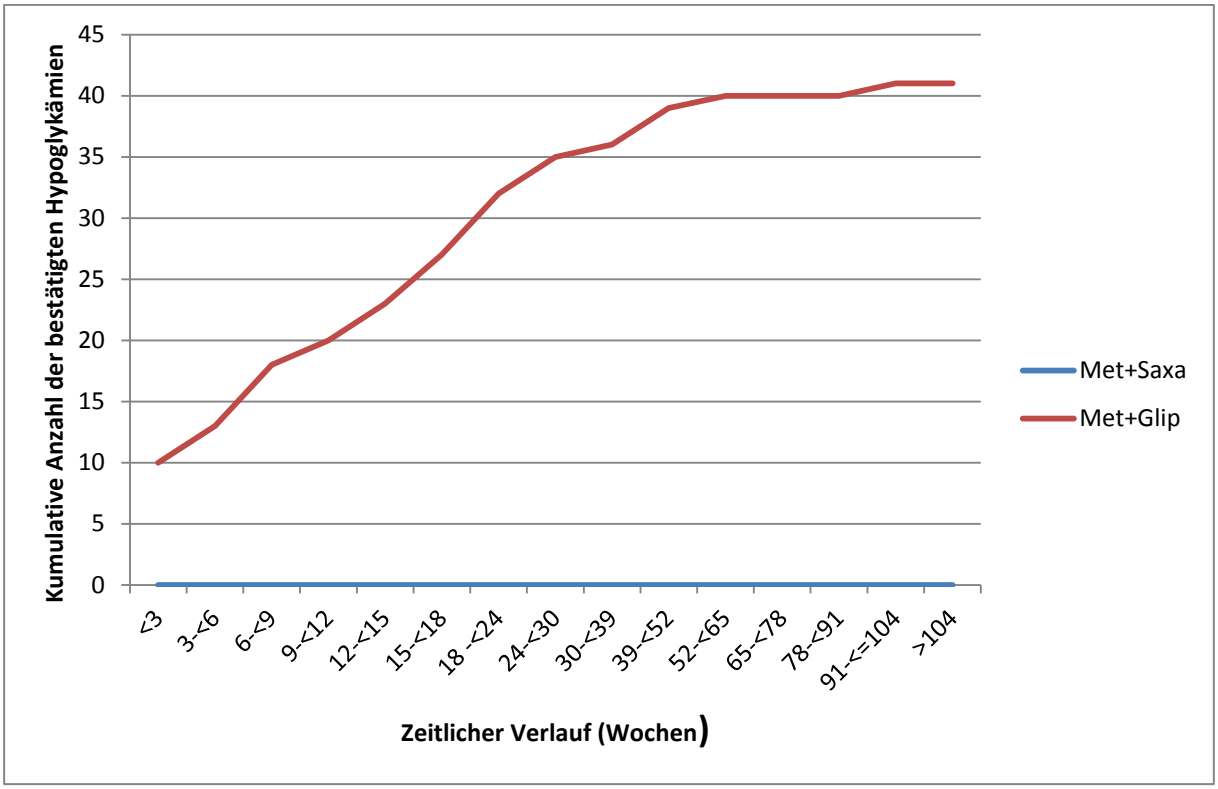

Abbildung 20: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL, kumulativ im Zeitverlauf - Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (D1680C00001)

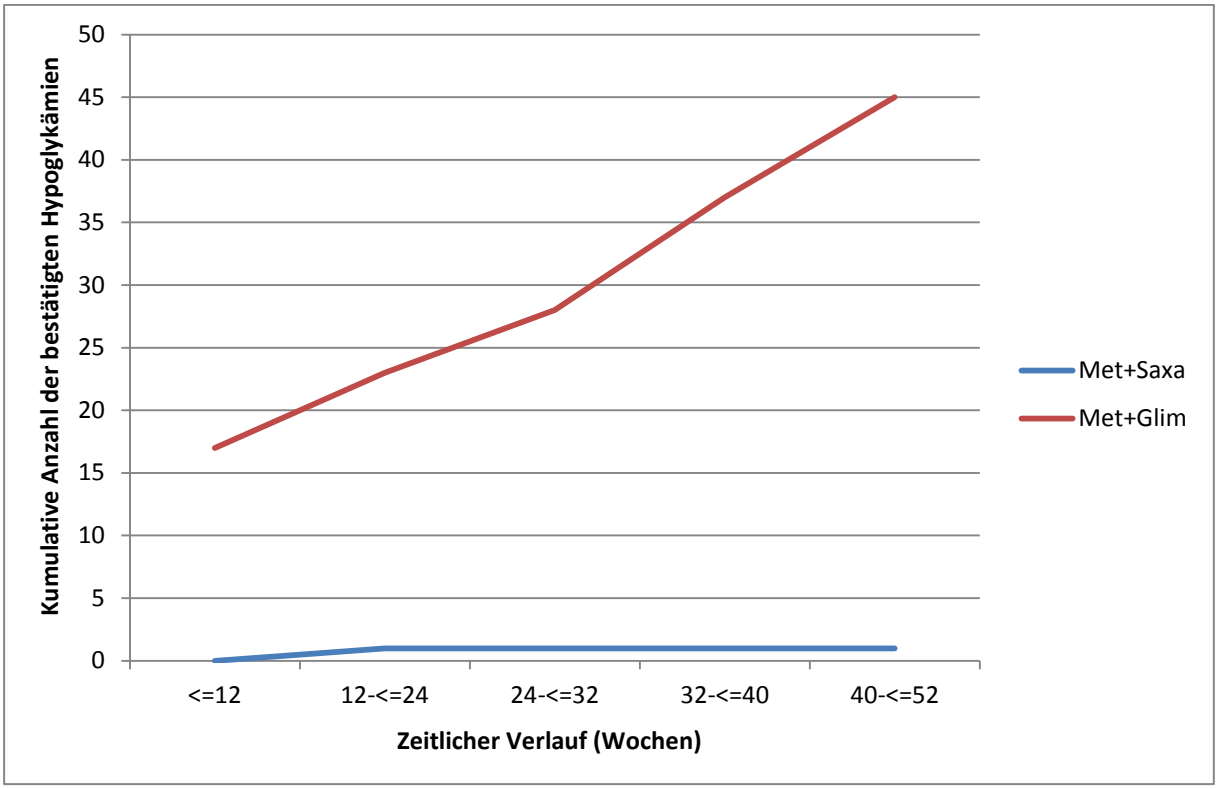

Abbildung 21: Bestätigte Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL, kumulativ im Zeitverlauf - Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (D1680L00002)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Nicht zuletzt wegen des geringen Hypoglykämierisikos stuft die NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl ein. Hypoglykämien zählen dagegen zu den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014), die in Kombination mit Metformin als zVT in der Bewertung des vorliegenden Dossiers dienen. Die NVL räumt der Vermeidung von insbesondere schweren Hypoglykämien einen hohen Stellenwert ein (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) und nennt sie explizit bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl.

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

basierenden EMA Kriterien und die Definition in der Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) und Endocrine Society (EMA, 2012; Seaquist et al., 2013), auf die sich der G-BA bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien bezog (G-BA, 2012). Die Definition entspricht der in den aktuellen Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (G-BA, 2013a) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013d) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämien, auf deren Basis eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Sinne einer Verbesserung des therapierelevanten Nutzens belegt werden konnte. Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL sowie in 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 4-38: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

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

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherpie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	Blutzuckerkontrolle	Patienten-berichtete Hypoglykämien	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	Beurteilung
D1680C00001				
52 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
104 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
D1680L00002				
52 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
D1680C00003 – SP				
52 Wochen	Kein Unterschied	-[a]	Nachteil	Schaden
104 Wochen	Kein Unterschied	-[a]	Nachteil	Schaden
Behandlungsende	Kein Unterschied	Nachteil	Nachteil	Schaden
D1680C00003 – ZP zVT				
52 Wochen	Kein Unterschied	-[a]	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
104 Wochen	Kein Unterschied	-[a]	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Behandlungsende	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen

a: Keine Daten verfügbar

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

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin-und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z. B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsgrenze (sprich >0,175%) diskutiert. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

Nachteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels; Als klinisch relevant wird ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von FDA, auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht BGSM bezieht. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; FDA: Food and Drug Administration; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen

Studie	Blutzuckerkontrolle	Patienten-berichtete Hypoglykämien	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	Beurteilung
haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben				

Studie D1680C00001 und Studie D1680L00002

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

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

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

Zudem werden Post-hoc-Auswertungen zur Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben, dargestellt (Tabelle 4-41).

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 Gruppen hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle. Daher kann kein Vorteil abgeleitet werden. Auch hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gibt es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Insgesamt liegt im Vergleich zur Behandlung mit

Metformin+Placebo+SOC+SU für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien kein Zusatznutzen vor.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c-Ausgangswert <7,5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Vergleichstherapie N / n (%)**		**Behandlungseffekt[a]**		
					OR [95%-KI]	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen	131	94 (71,8)	116	63 (54,3)	**2,14 [1,26;3,62]**	**1,32 [1,08;1,61]**	**0,17 [0,06;0,29]**
104 Wochen	131	94 (71,8)	116	61 (52,6)	**2,29 [1,35;3,88]**	**1,36 [1,11;1,67]**	**1,19 [0,07;0,31]**
D1680L00002	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glimepirid**				
52 Wochen	35	34 (97,1)	50	32 (64,0)	**19,13[b] [2,41;151,67]**	**1,52[b] [1,22;1,88]**	**0,33[b] [0,19;0,48]**
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]**
Behandlungsende	3329	461 (13,8)	3244	334 (10,3)	**1,40 [1,21;1,63]**	**1,34 [1,18;1,54]**	**0,04 [0,02;0,05]**
LOCF	3860	533 (13,8)	3825	384 (10,0)	**1,44 [1,25;1,65]**	**1,38 [1,22;1,56]**	**0,04 [0,02;0,05]**
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+ SOC+SU**				
52 Wochen	156	41 (26,3)	14	2 (14,3)	2,14 [0,46;9,97]	1,84 [0,50;6,82]	0,12 [-0,08;0,32]
104 Wochen	141	29 (20,6)	13	4 (30,8)	0,58 [0,17;2,03]	0,67 [0,28;1,61]	-0,10 [-0,36;0,16]
Behandlungsende	140	29 (20,7)	13	4 (30,8)	0,59 [0,17;2,04]	0,67 [0,28;1,62]	-0,10 [-0,36;0,16]
LOCF	161	35 (21,7)	14	4 (28,6)	0,69 [0,21;2,35]	0,76 [0,32;1,83]	-0,07 [-0,31;0,18]

a: nicht adjustiert

b: lokale Berechnung

ARR: absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoffe; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C00001

Die Studie D1680C00001 zeigt für die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien, dass Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Glipizid besser in der Lage ist, den HbA1c-Wert unter 7,5% abzusenken ohne gleichzeitig Hypoglykämien zu induzieren. Nach 52 und 104 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Metformin+Saxagliptin.

Studie D1680L00002

Bezüglich des Anteils an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien gezeigt haben, gibt es in der Studie D1680L00002 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Behandlungsgruppe.

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 zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

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

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

Einfluss des Ausmaßes der Blutzuckersenkung und der Titration auf die Hypoglykämien

Die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen führt zu einer sehr schnellen Blutzuckersenkung innerhalb der ersten Behandlungswochen, in denen auch die Sulfonylharnstoffdosis schrittweise erhöht wird. Im weiteren Verlauf der Behandlung nimmt die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoff-Behandlung ab und der HbA1c steigt langsam wieder an (J-Kurve, s. o.

Abbildung 16 und Abbildung 17). Die Dosis von Metformin+Saxagliptin wird hingegen nicht schrittweise erhöht und die Behandlung erzeugt grundsätzlich keine so deutliche J-Kurve, weshalb in der Studie D1680C00001 zu Woche 18 und in der Studie D1680L00002 zu Woche 12, Woche 24 und Woche 32 das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt war. Die Blutzuckersenkung war demnach in diesem Zeitraum mit ausgeprägter J-Kurve stärker unter der Metformin+Glipizid-Behandlung bzw. Metformin+Glimepirid-Behandlung als unter einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin. Langfristig betrachtet ist aber eine Therapie mit Metformin+Saxagliptin einer Therapie mit Metformin+Sulfonylharnstoffen nicht unterlegen, was sowohl durch die EMA als auch durch den G-BA bestätigt wurde (EMA, 2011; G-BA, 2013b).

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

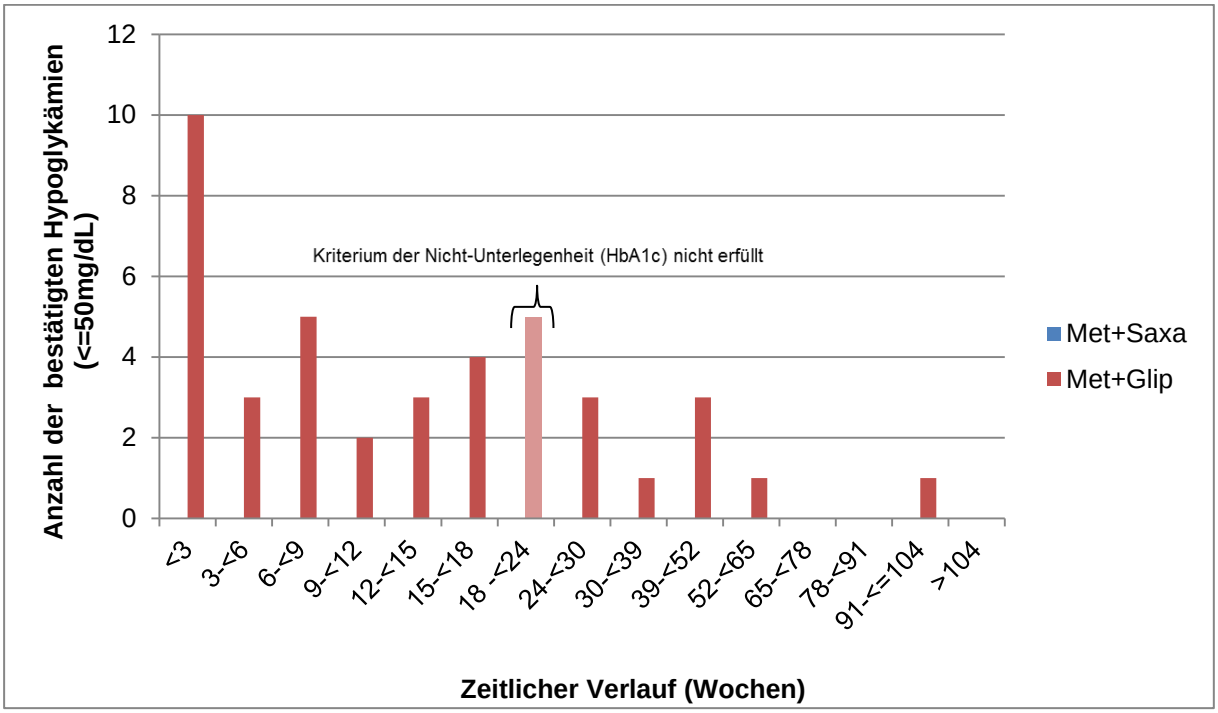

Abbildung 22: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid (zu Woche 18 war bzgl. der HbA1c-Senkung das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt) (D1680C00001)

Abbildung 22 stellt die Anzahl der bestätigten Hypoglykämien in der Studie D1680C00001 im Verlauf der Behandlung dar. Bei einem erheblichen Teil der Patienten trat schon innerhalb der ersten drei Behandlungswochen mit Metformin+Glipizid die erste Hypoglykämie auf. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich alle Patienten auf der Startdosis von 5 mg Glipizid und die mittlere HbA1c-Senkung war in den Behandlungsgruppen nahezu identisch. Auch im

späteren Verlauf während der Phasen vergleichbarer HbA1c-Reduktion in beiden Behandlungsgruppen (Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt) traten in der mit Metformin+Glipizid-Gruppe häufig bestätigte Hypoglykämien auf - wie auch in der Phase, in der die HbA1c-Reduktion durch Metformin+Glipizid überlegen war.

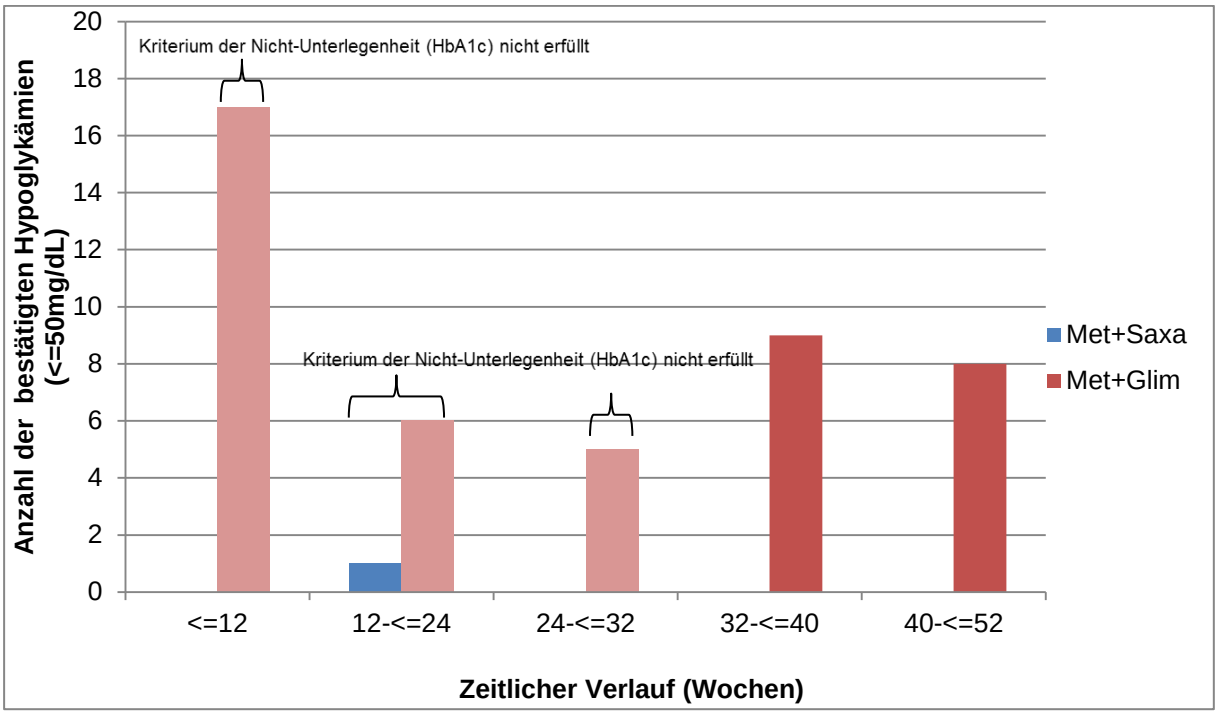

Abbildung 23: Anzahl der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse ≤50 mg/dL im Zeitverlauf – Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid (zu den Wochen 12, 24 und 32 war bzgl. der HbA1c-Senkung das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt) (D1680L00002)

Abbildung 23 zeigt, dass in der Studie D1680L00002 auch außerhalb des Zeitraums, in dem das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt war, im Glimepirid-Arm Hypoglykämien auftraten. Das Auftreten dieser Ereignisse ist daher nicht durch die zeitweise stärkere Blutzuckersenkung im Glimepirid-Arm erklärbar.

Auch der G-BA bestätigt in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Komboglyze® einen statistisch signifikanten Vorteil von Metformin+Saxagliptin in Bezug auf die Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckersenkung (G-BA, 2013b). Hinsichtlich der Titration der Sulfonylharnstoffe merkt der G-BA zwar an, dass ein Teil der beobachteten Hypoglykämien durch die Titration bedingt sein könnte, diese Titration jedoch gemäß Fachinformation der Sulfonylharnstoffe vorgesehen sei. In der zusammenfassenden Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013e) stellt der G-BA weiterhin fest, dass zehn der 13 bis Woche 6 beobachteten Hypoglykämien bis Woche 3 (also unter der minimalen Glipizid-

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

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

4.3.1.3.1.4 Stationäre Behandlungen – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von stationäre Behandlungen

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

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für stationäre Behandlungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[c]**
	n[a] (%)	**Eventrate[b]/ 100 PJ**	**n[a] (%)**	**Eventrate[b]/ 100 PJ**	**HR [95%-KI]**
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
	N=8280		**N=8212**		
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung					
aufgrund von Herzinsuffizienz	289 (3,5)	1,76	228 (2,8)	1,39	**1,27 [1,07;1,51]**
aufgrund instabiler Angina pectoris	97 (1,2)	0,59	81 (1,0)	0,49	1,19 [0,89;1,61]
aufgrund koronarer Revaskularisation	423 (5,1)	2,61	459 (5,6)	2,86	0,92 [0,80;1,04]
aufgrund Hypoglykämie	53 (0,6)	0,32	43 (0,5)	0,26	1,22 [0,82;1,83]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+SOC+SU**		
	N=563		**N=24**		
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung					
aufgrund von Herzinsuffizienz	13 (2,31)	1,13	0 (0,00)	0,00	nicht berechenbar
aufgrund instabiler Angina pectoris	6 (1,07)	0,52	1 (4,17)	2,15	0,19 [0,03;3,60]
aufgrund koronarer Revaskularisation	13 (2,31)	1,13	0 (0,00)	0,00	nicht berechenbar
aufgrund Hypoglykämie	1 (0,18)	0,09	0 (0,00)	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: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In Tabelle 4-44 sind die Ergebnisse für die Gründe einer stationären Behandlung für die betrachteten Populationen der Studie D1680C00003 dargestellt.

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.

Die ZP zVT zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich der stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris. Für die stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie ist das HR nicht berechenbar.

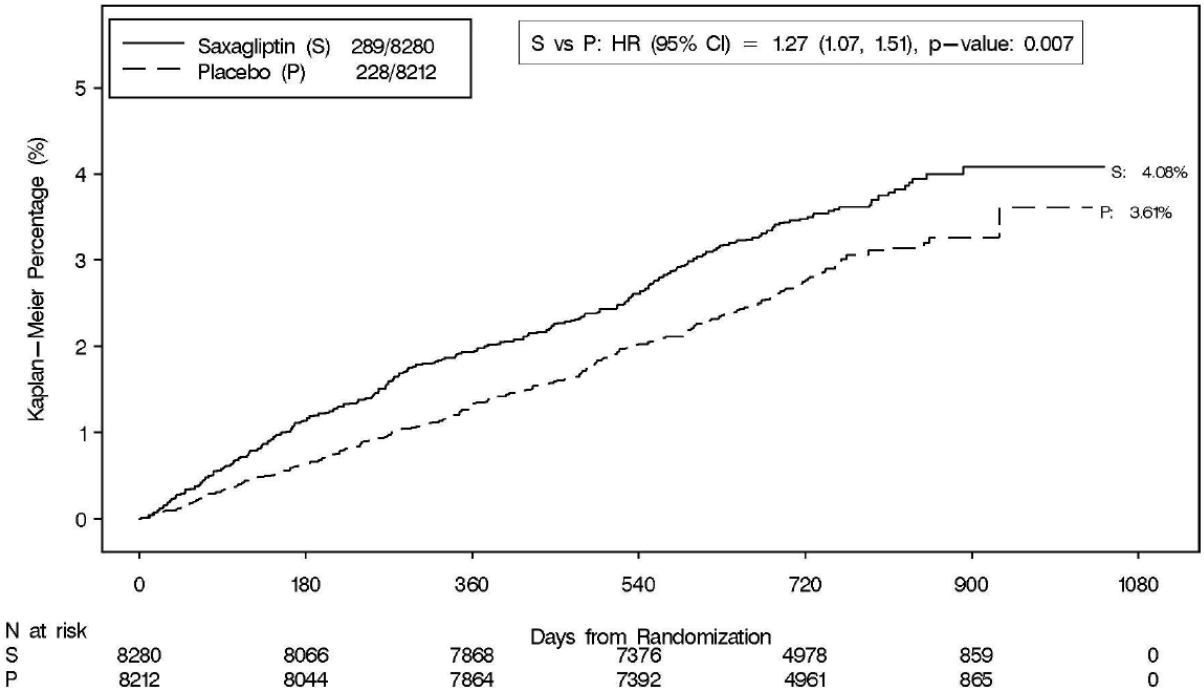

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

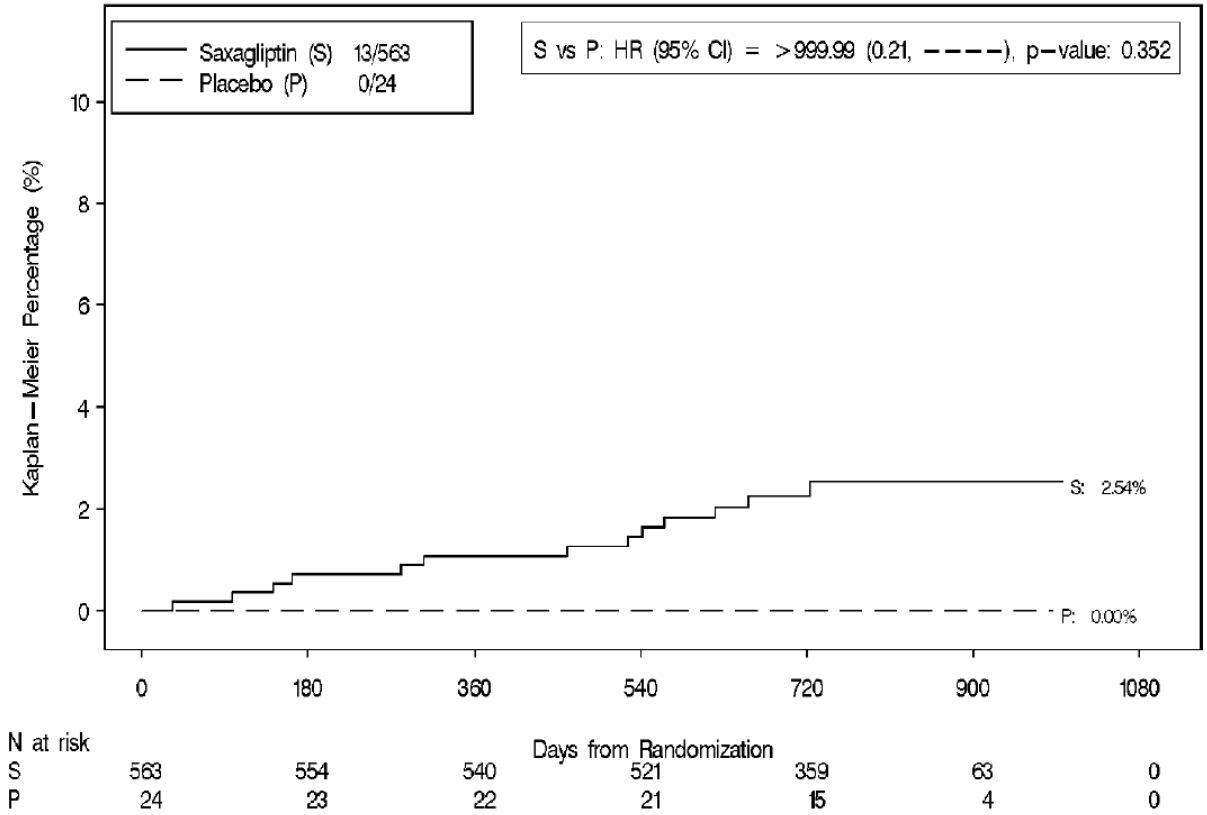

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

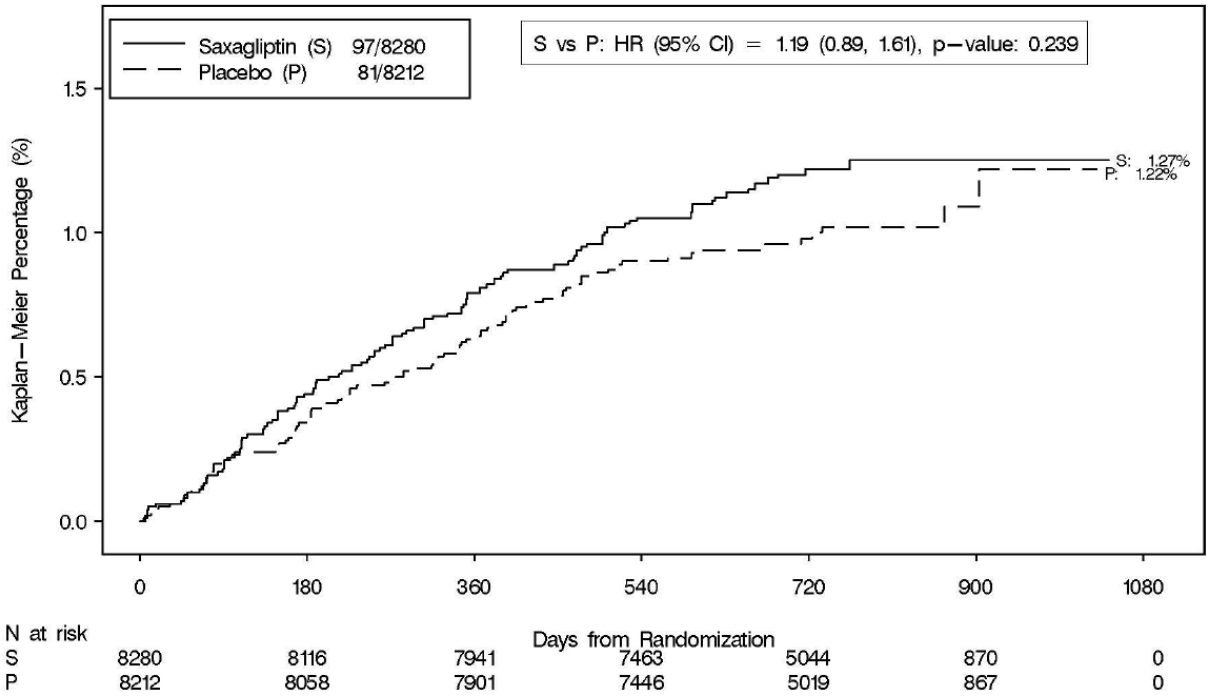

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

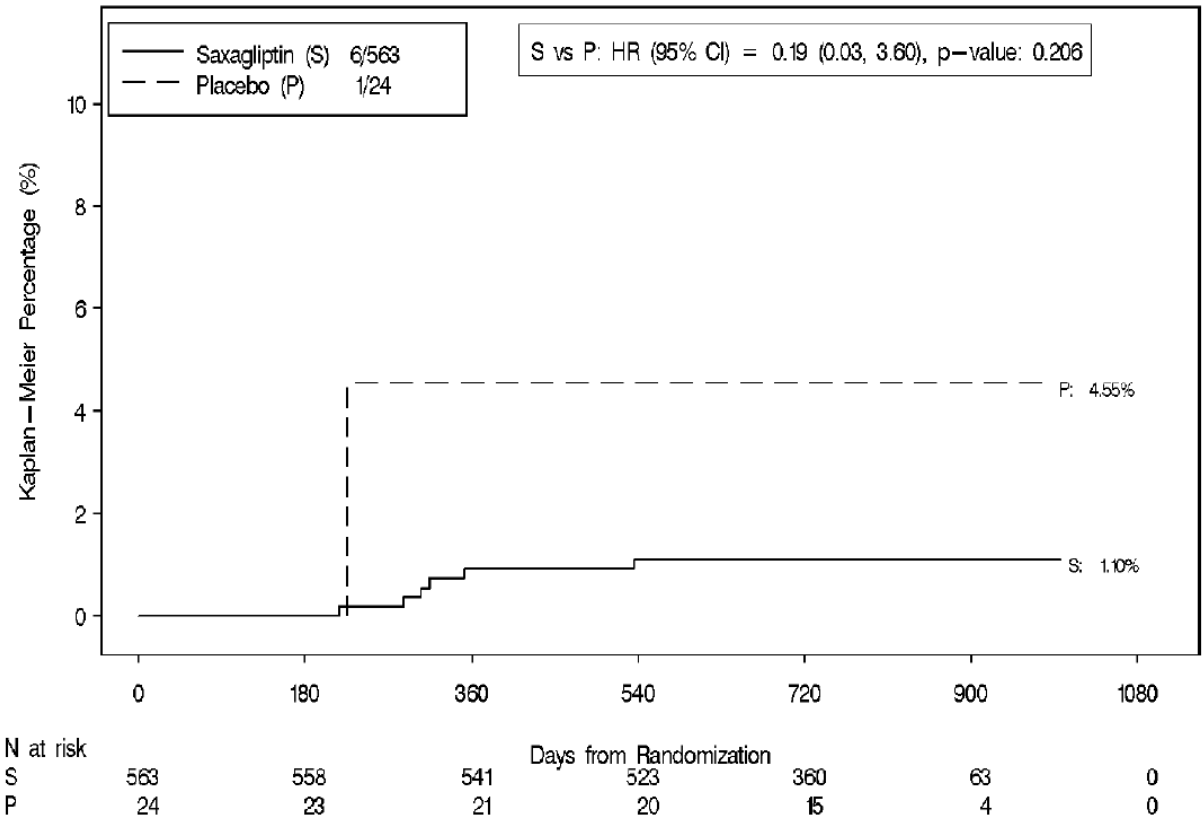

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

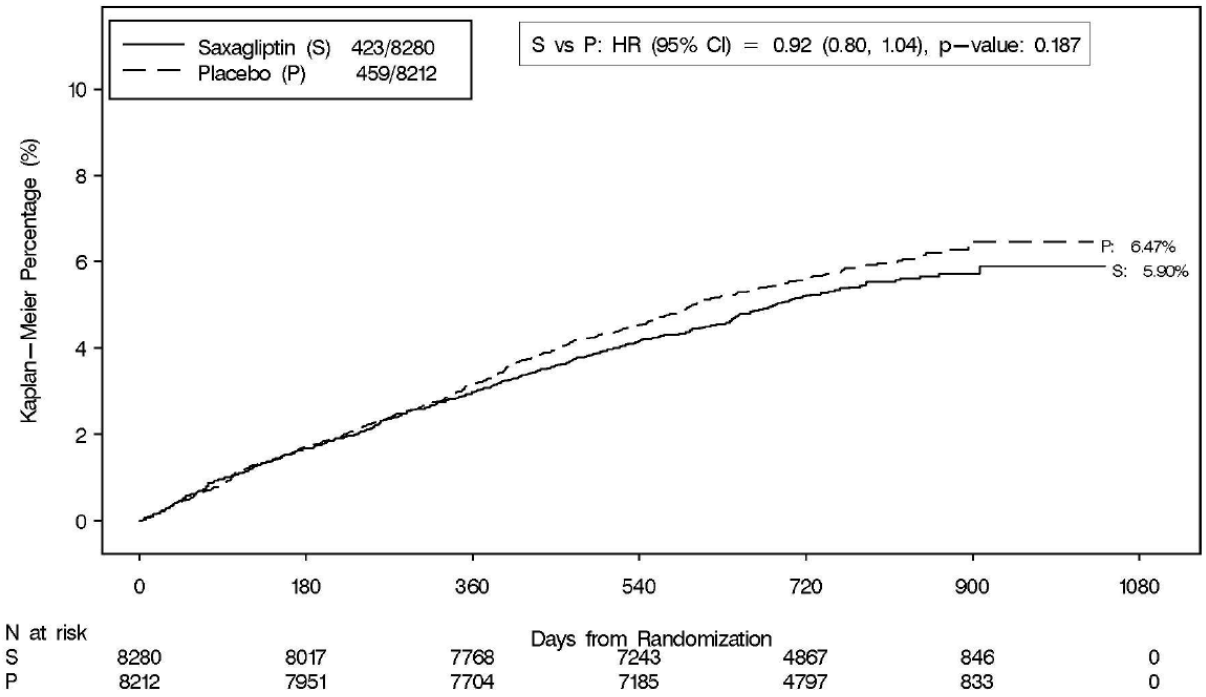

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von koronarer Revaskularisierung für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

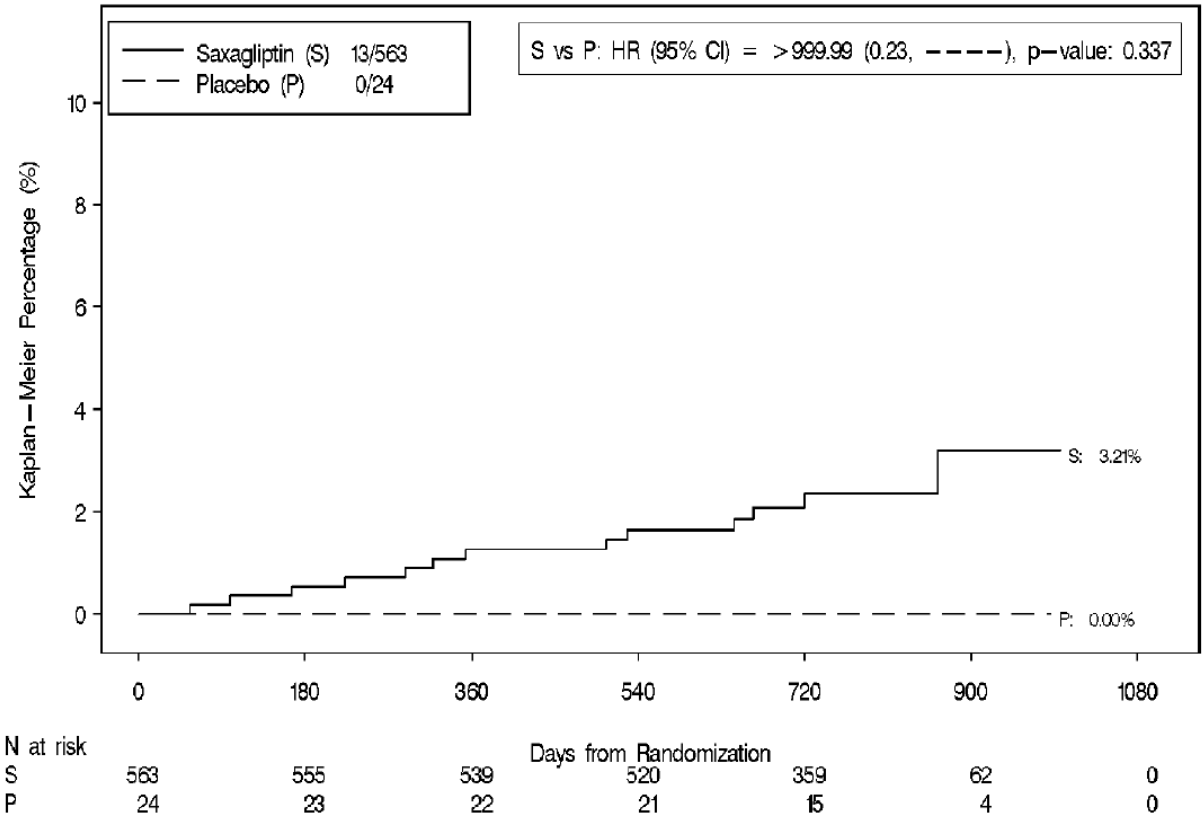

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von koronarer Revaskularisierung für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

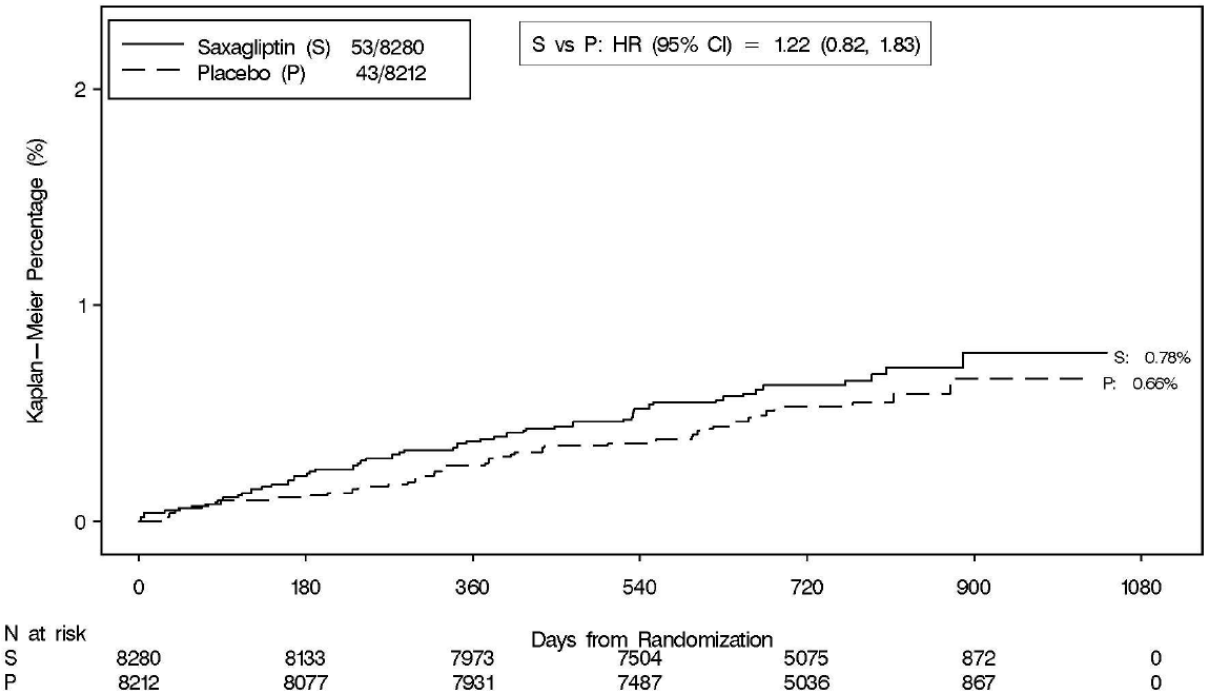

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund einer Hypoglykämie für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

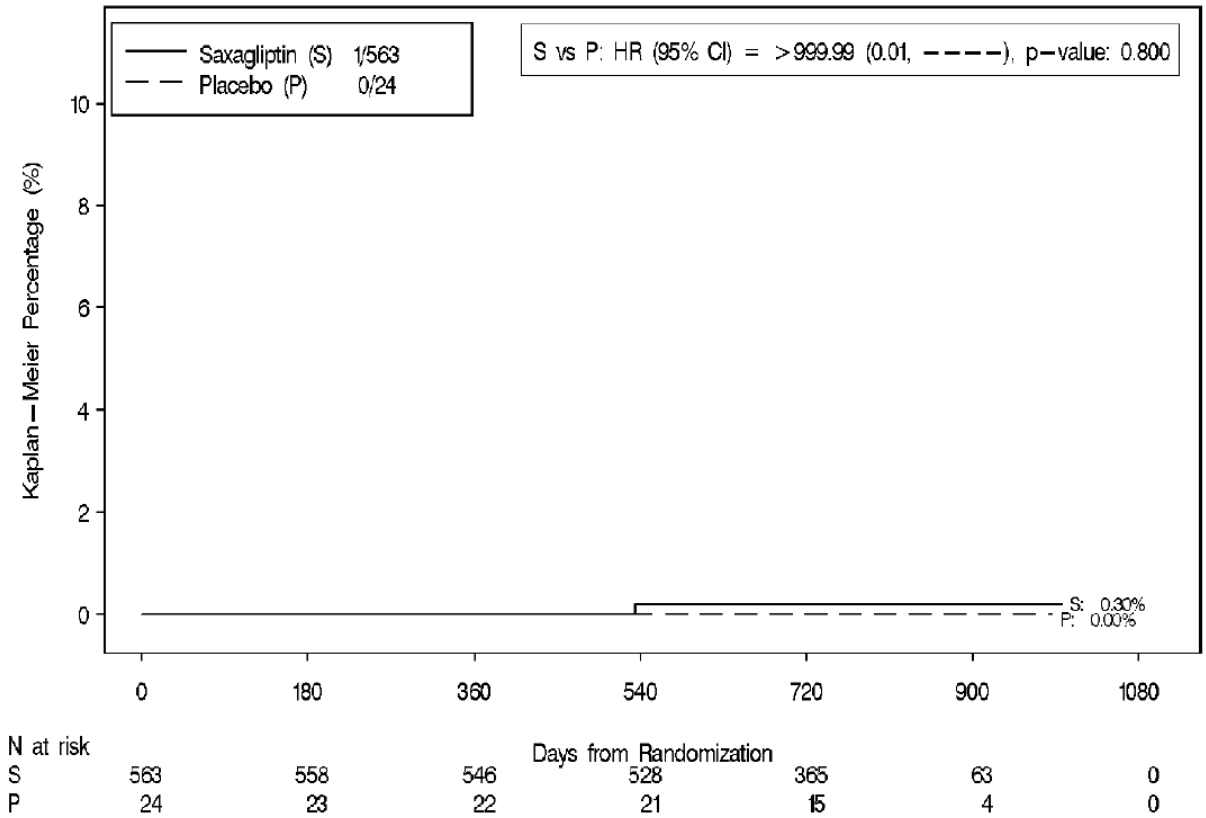

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund einer Hypoglykämie für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für stationäre Aufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[b] [95%-KI]**
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**				
Patienten hospitalisiert	8280	2404 (29,03)	8212	2360 (28,74)	1,01 [0,95;1,09]	1,01 [0,96;1,06]	0,00 [-0,01;0,02]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**		**Metformin+ Placebo+SOC+SU**				
Patienten hospitalisiert	563	112 (19,89)	24	7 (29,17)	0,60 [0,24;1,49]	0,68 [0,36;1,30]	-0,09 [-0,28;0,09]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Behandlungseffekt[a]		
	N / n (%)	N / n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR[b] [95%-KI]
a: nicht adjustiert b: Behandlungseffekt=Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In Tabelle 4-45 sind die Ergebnisse für die stationären Aufenthalte der Studie D1680C00003 dargestellt.

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

In der ZP zVT wurden 19,89% der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten stationär aufgenommen, in der Vergleichsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten lag dieser Anteil bei 29,17%. Der Gruppenunterschied bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Personen ist hier ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs-unterschied[c]
	N[a]	N[b]	Dauer (Tage) MW (SD)	N[a]	N[b]	Dauer (Tage) MW (SD)	MWD (SE) [95%-KI]
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**			**Placebo+SOC**			
Patienten mit stationärem Aufenthalt[d]	2404	2259	16,3 (31,20)	2360	2235	15,2 (23,62)	1,10 (0,8249) [-0,52;2,72]
stationäre Aufenthalte (Ereignisse)[e]	4480	4324	8,5 (16,95)	4747	4283	7,9 (11,13)	0,60 (0,3088) [-0,01;1,21]

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 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**			**Metformin+Placebo+SOC+SU**			
Patienten mit stationärem Aufenthalt[d]	112	106	10,7 (12,49)	7	7	8,4 (4,35)	2,3 (2,043) [-1,70;6,30]
stationäre Aufenthalte (Ereignisse)[e]	185	170	6,7 (6,49)	16	14	4,2 (1,93)	**2,5 (0,717) [1,10;3,90]** SMD [95%-KI]: 0,40 [-0,15;0,94]

a: Gesamtzahl
b: Anzahl, auf der die Berechnung der Dauer basiert
c: Lokale Berechnung; nicht adjustiert
d: Dauer pro Patient
e: Dauer pro Aufenthalt
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation
ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In Tabelle 4-46 sind die Ergebnisse für die Dauer der stationären Behandlungen für die Studie D1680C00003 dargestellt.

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 waren die Patienten in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel insgesamt 10,7 Tage in stationärer Behandlung, in der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe waren es durchschnittlich 8,4 Tage. Der Unterschied in den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant. Ein einzelner stationärer Aufenthalt dauerte in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel 6,7 Tage, in der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe waren es im Mittel 4,2 Tage. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zuungunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Unter Verwendung einer Irrelevanzschranke von 0,2

ist dieser Effekt gemessen anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz jedoch nicht klinisch relevant.

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Typ-2-Diabetes-Patienten werden in Deutschland sowohl ambulant als auch stationär wegen symptomatischer Ereignisse wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen des 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 H. 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 H. 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. Der Fokus der Diabetestherapie im Krankenhaus liegt dabei auf kurzfristigen Behandlungszielen.

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 4-47: Operationalisierung von weitere Folgekomplikationen

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

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Als weitere Folgekomplikationen wurden in der Studie D1680C00003 jeweils die Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation, der ersten dokumentierten Laserbehandlung oder anderer lokaler Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie, Veränderungen des Albumin/Kreatinin-Quotienten und Änderung der Albuminurie sowie der Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert, operationalisiert. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt weitere Folgekomplikationen ist somit für die SP-Auswertung 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 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 Nierentransplantation	51 (0,6)	0,31	55 (0,7)	0,33	0,90 [0,61;1,32]
Laserbehandlung der Netzhaut	32 (0,4)	0,19	21 (0,3)	0,13	1,52 [0,88;2,68]
Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert	353 (7,3)	3,74	532 (11,0)	5,79	**0,65 [0,57;0,74]**

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 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+SOC+SU**		
	N=563		**N=24**		
Amputation	1 (0,18)	0,09	0 (0,00)	0,00	nicht berechenbar
peripheren Revaskularisation	1 (0,18)	0,09	1 (4,17)	2,15	**0,03 [0,00;0,79]**
symptomatischen renalen Ereignis	20 (3,56)	1,75	0 (0,00)	0,00	nicht berechenbar
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation	3 (0,53)	0,26	0 (0,00)	0,00	nicht berechenbar
Laserbehandlung der Netzhaut	1 (0,18)	0,09	1 (4,17)	2,12	0,06 [0,00;1,42]
Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert	24 (4,26)	2,13	4 (16,67)	8,99	**0,23 [0,09;0,80]**

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: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C000003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Ergebnisse der Studie D1680C00003 für die Merkmale weitere Folgekomplikationen sind in Tabelle 4-49 aufgeführt.

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

In der ZP zVT zeigt sich bezüglich der peripheren Revaskularisation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Auch bezüglich der Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert, liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor. Für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut ist der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant. Für die Zeit bis zur Amputation, symptomatischem renalem Ereignis, chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation ist das HR nicht berechenbar.

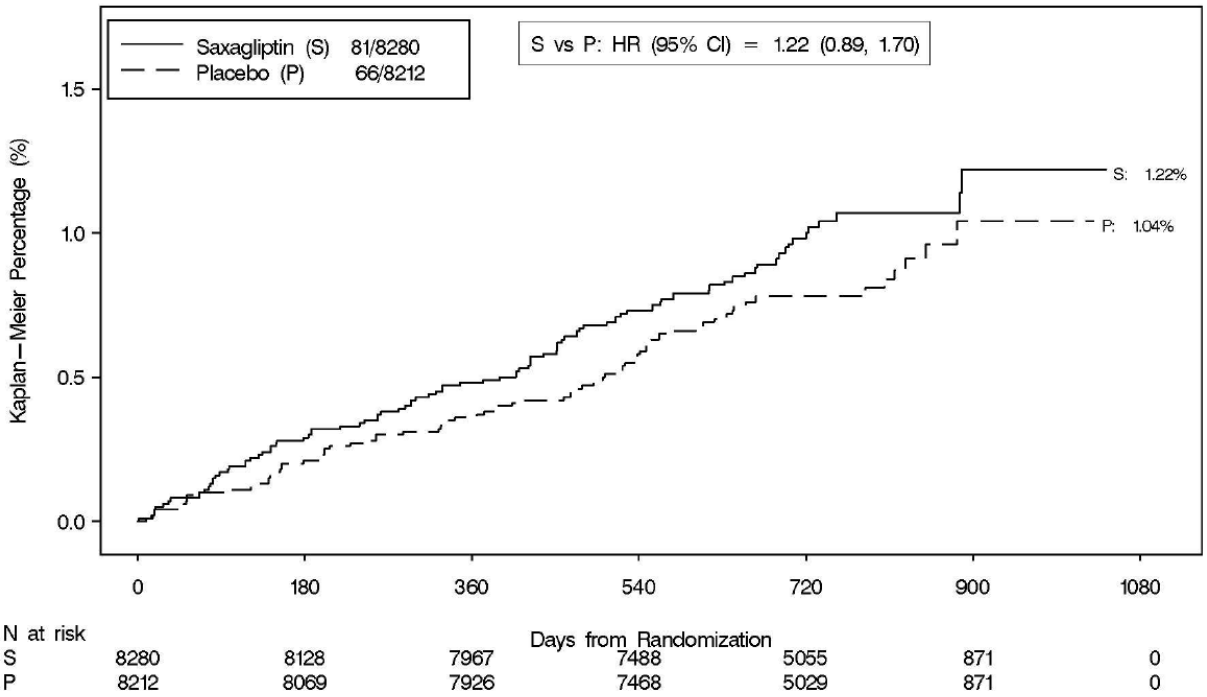

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Amputation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

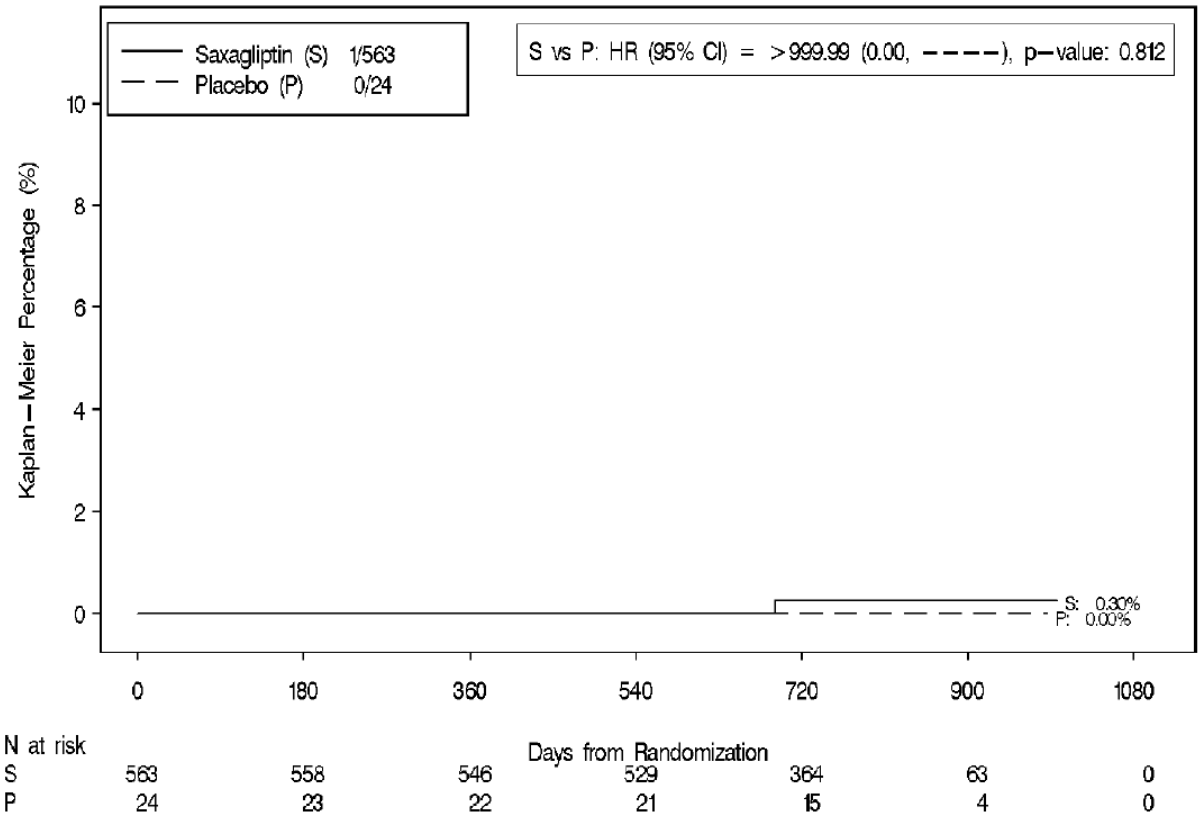

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Amputation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

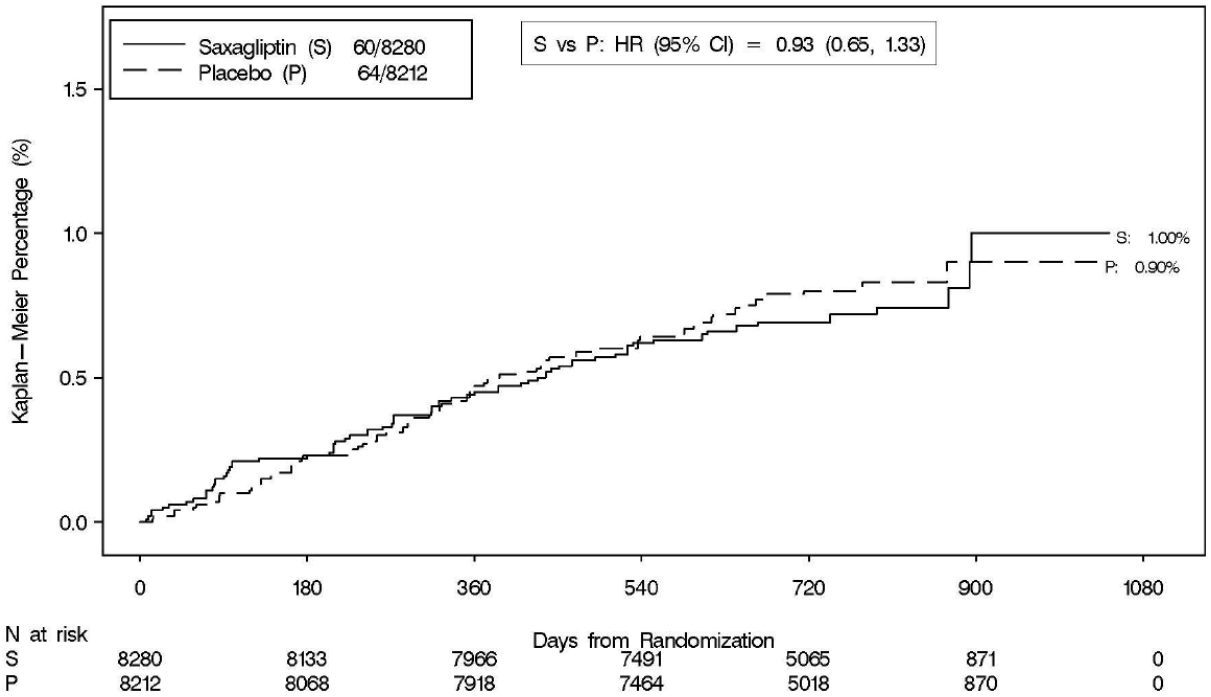

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Revaskularisierung für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

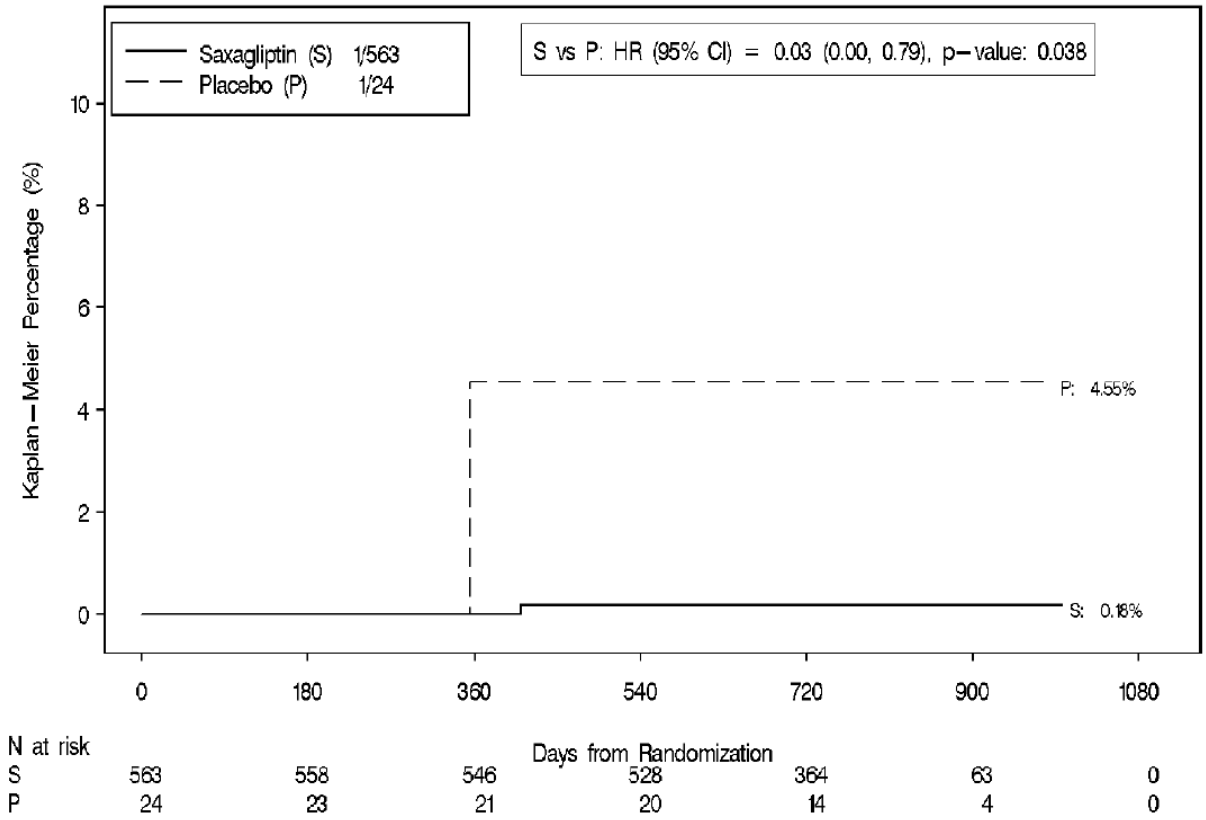

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Revaskularisierung für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

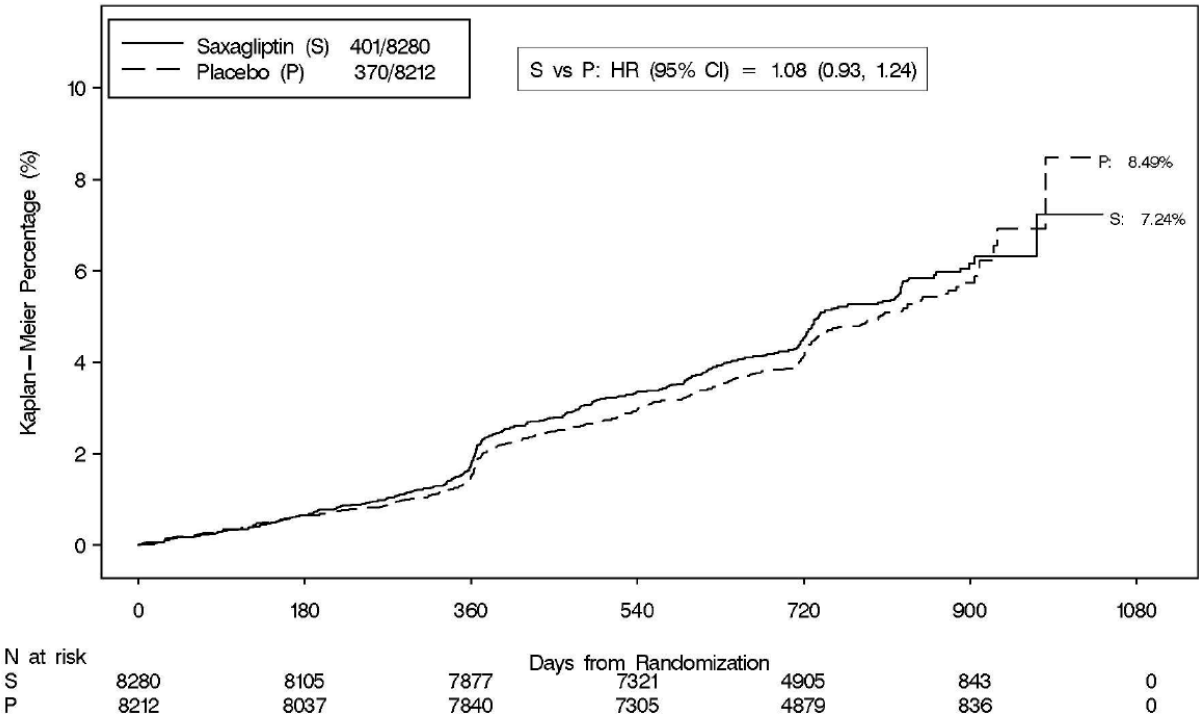

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatisches renales Ereignis für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

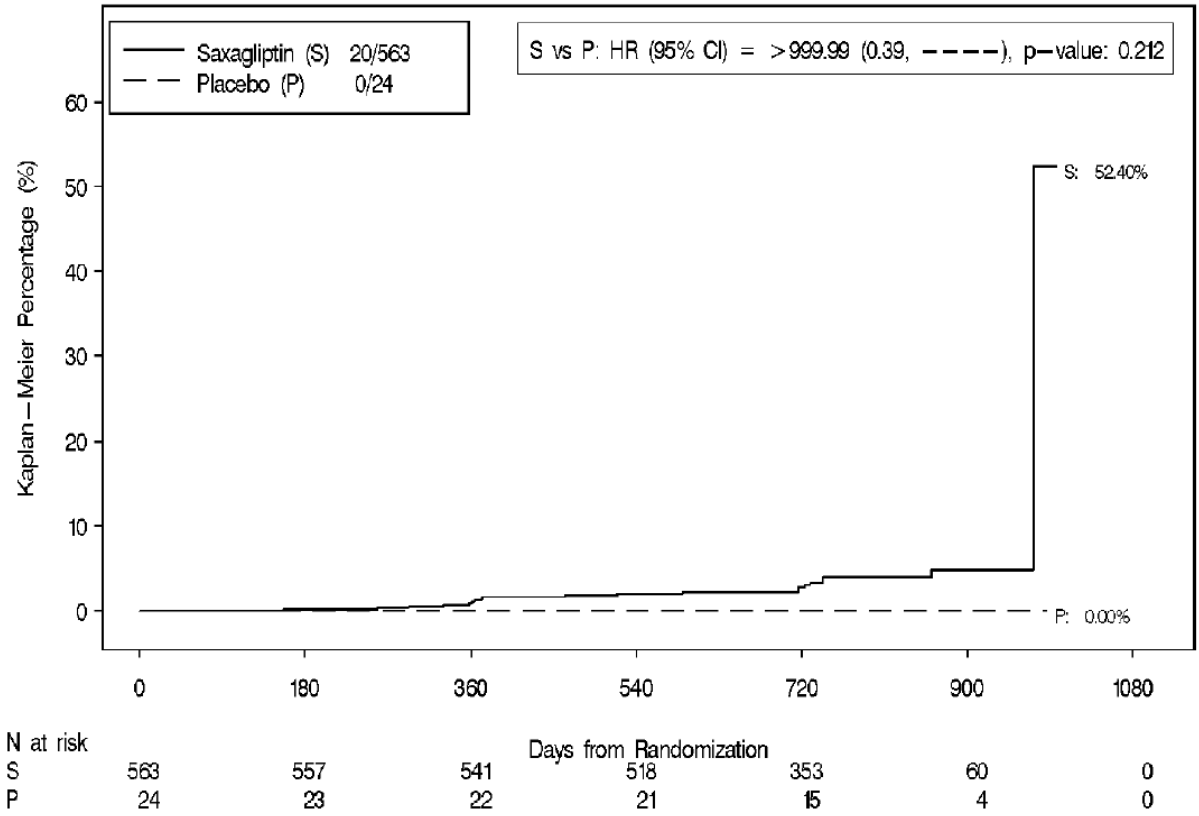

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatisches renales Ereignis für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

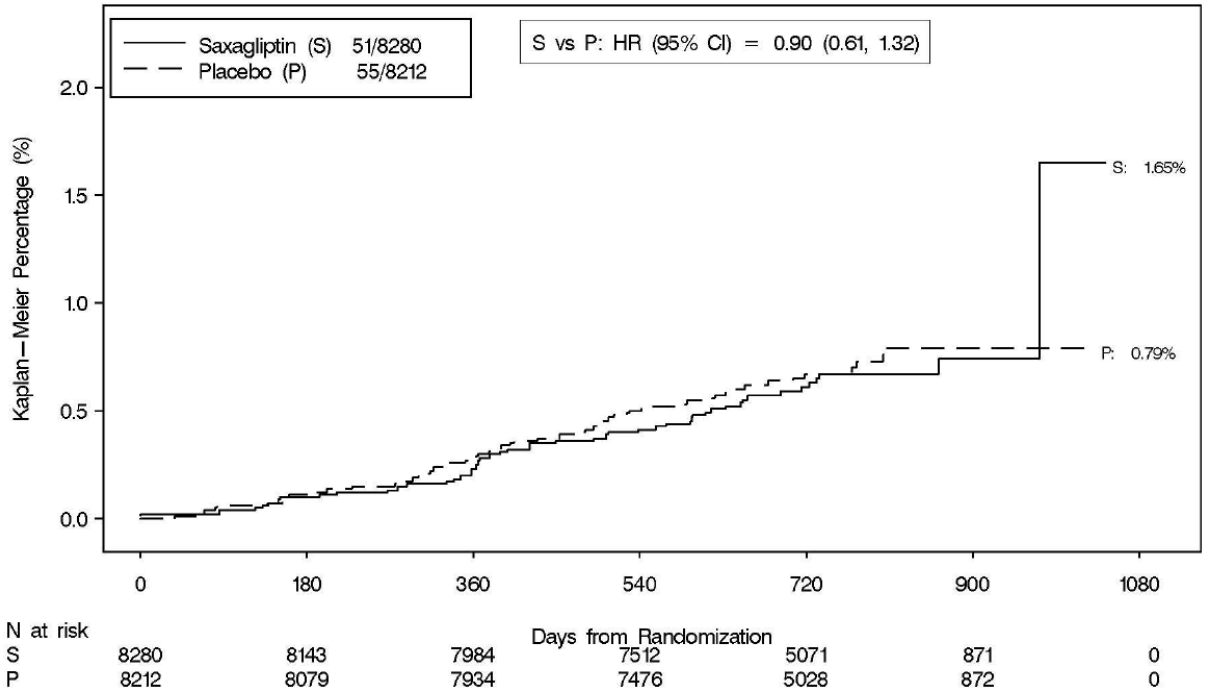

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

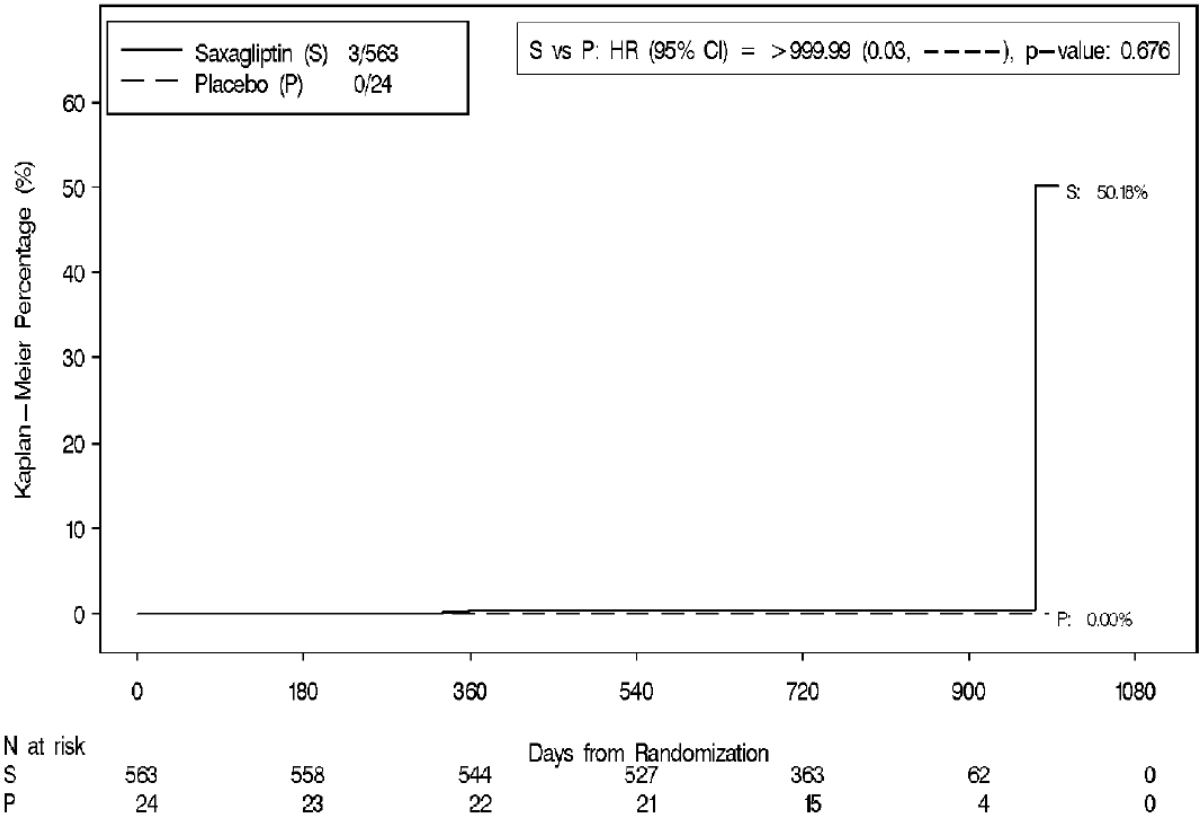

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

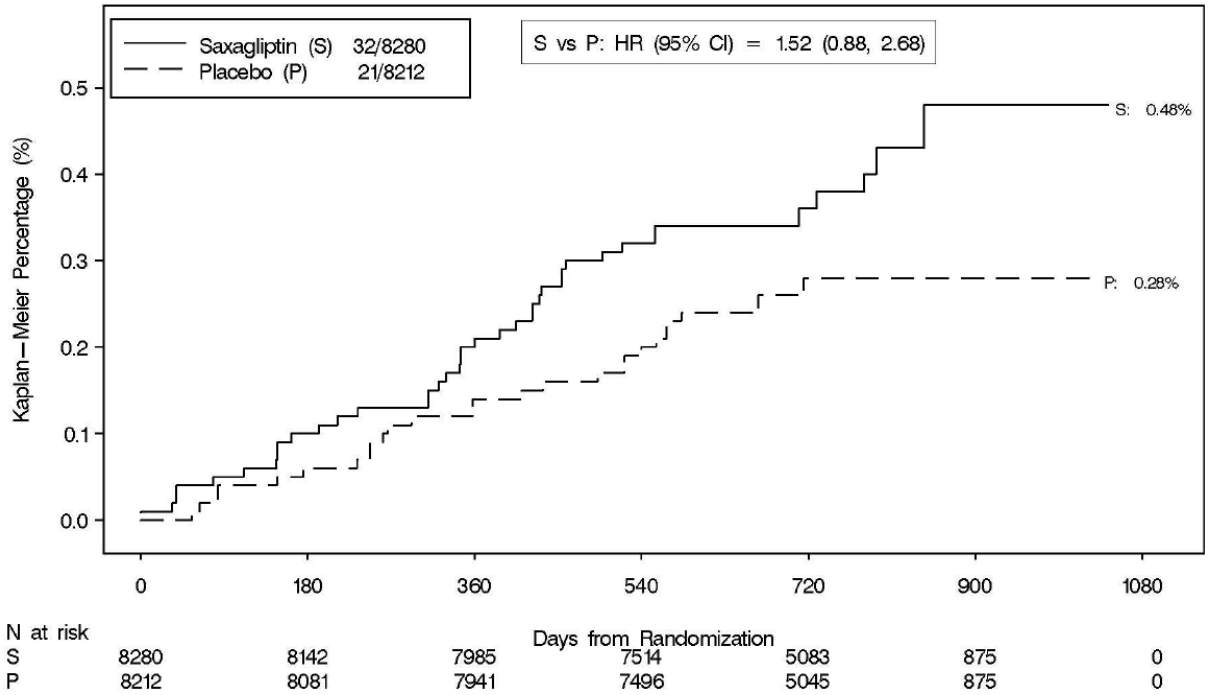

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Laserbehandlung der Netzhaut für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

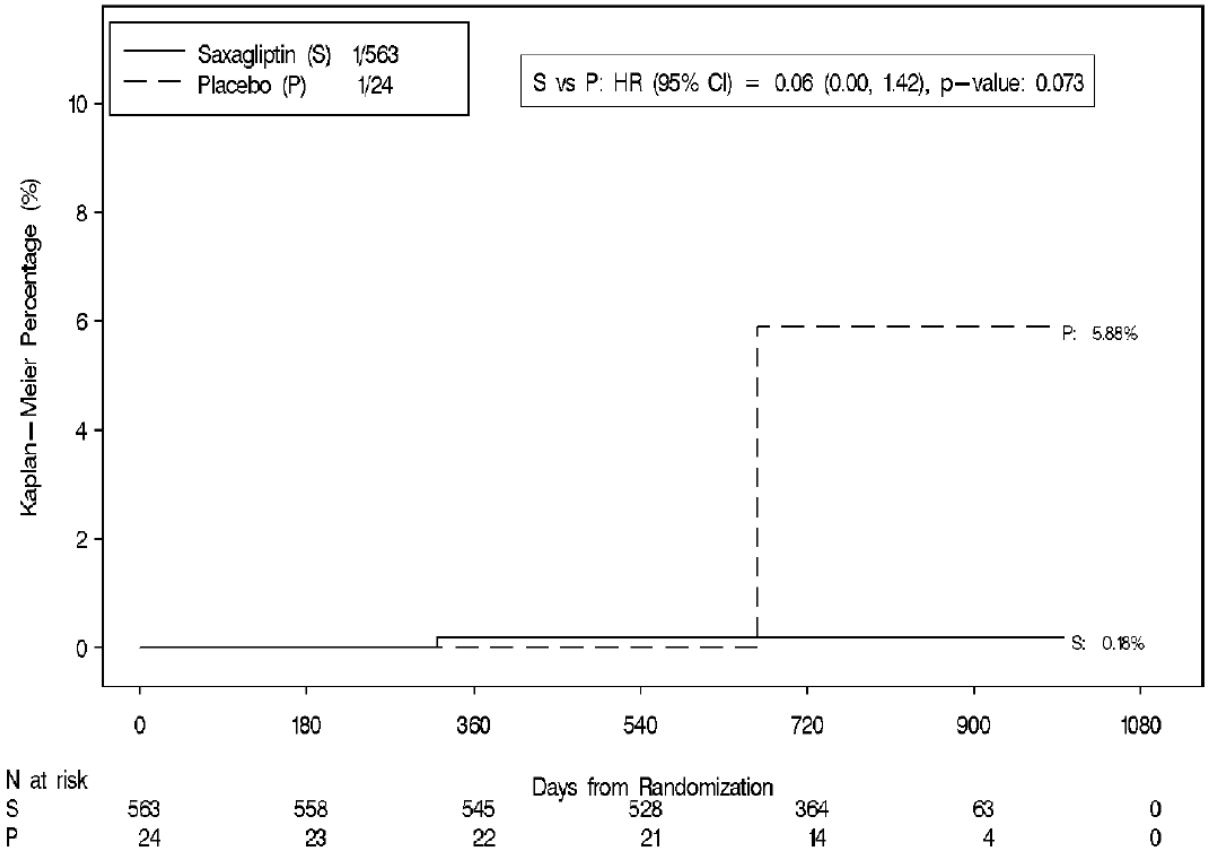

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Laserbehandlung der Netzhaut für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

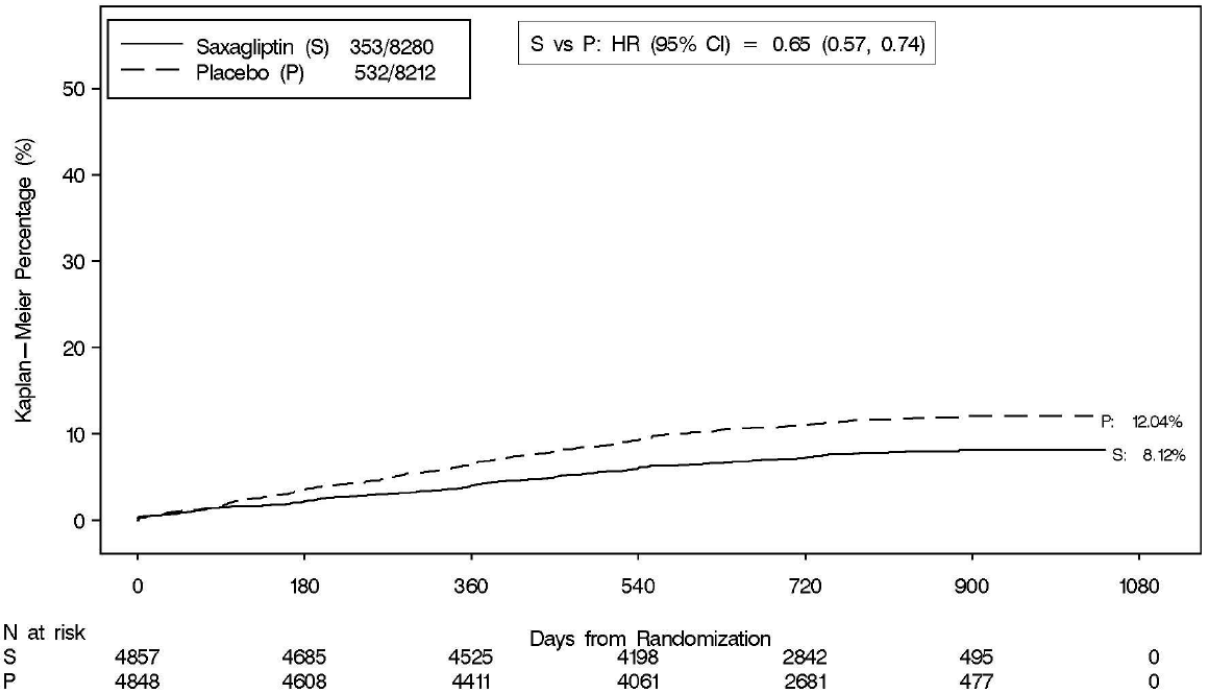

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert, für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

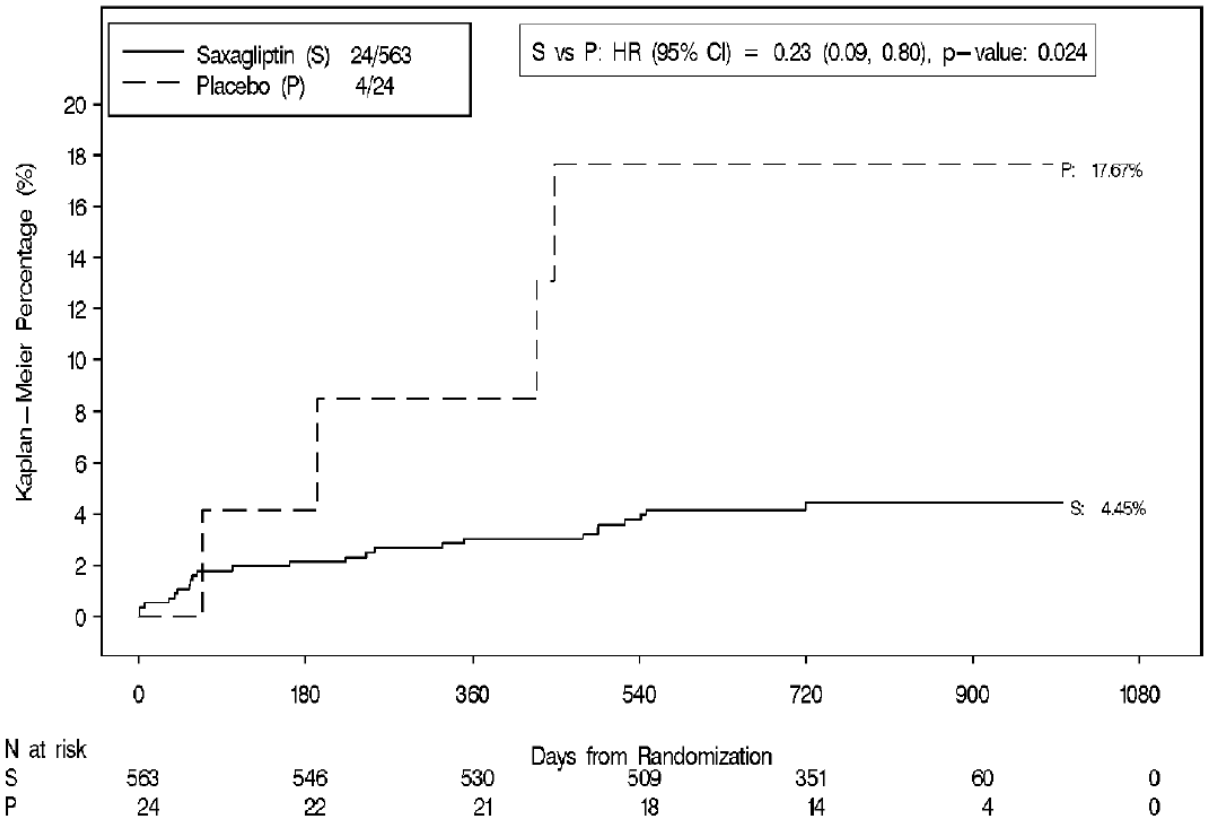

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert, für die ZP zVT der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin -Quotienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungs-unterschied**
	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[a] (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]
Behandlungs-ende	5838	16,478 (58,9920)	18,987 (68,3808)	2,509 (54,6587)	5638	16,269 (59,9746)	22,710 (85,1848)	6,441 (68,3292)	**-3,93 (1,1575) [-6,20;-1,66]** SMD [95%-KI: -0,06 [-0,10;-0,03]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**				**Metformin+Placebo+SOC+SU**				
52 Wochen	468	9,33 (51,150)	7,96 (44,984)	-1,37 (19,282)	19	17,96 (40,754)	19,14 (46,319)	1,18 (9,989)	-2,55 (2,459) [-7,37;2,27]
104 Wochen	415	7,44 (26,672)	7,90 (20,010)	0,46 (23,572)	14	23,65 (46,541)	37,78 (91,153)	14,13 (51,651)	-13,67 (13,853) [-40,82;13,48]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungs-unterschied**
	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[a] (SE) [95%-KI]**
Behandlungs-ende	420	7,68 (27,138)	6,89 (18,087)	-0,79 (21,231)	14	23,65 (46,541)	34,89 (89,786)	11,24 (54,251)	-12,03 (14,536) [-40,52;16,46]

a: lokale Berechnung, nicht adjustiert

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

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

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[c]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR[g] [95%-KI]**	**ARR[g,d] [95%-KI]**
Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie[a]							
52 Wochen	1801	146 (8,1)	1753	194 (11,1)	**0,71 [0,57;0,89]**	**0,73 [0,60;0,90]**	**-0,03 [-0,05;-0,01]**
104 Wochen	1537	191 (12,4)	1492	267 (17,9)	**0,65 [0,53;0,80]**	**0,69 [0,58;0,82]**	**-0,05 [-0,08;-0,03]**
Behandlungsende	1561	181 (11,6)	1505	249 (16,5)	**0,66 [0,54;0,81]**	**0,70 [0,59;0,84]**	**-0,05 [-0,07;-0,02]**
Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie[b]							
52 Wochen	654	24 (3,7)	613	17 (2,8)	1,34 [0,71;2,51]	1,32 [0,72;2,44]	0,01 [-0,01;0,03]
104 Wochen	535	18 (3,4)	499	11 (2,2)	1,54 [0,72;3,30]	1,53 [0,73;3,20]	0,01 [-0,01;0,03]
Behandlungsende	534	23 (4,3)	492	15 (3,0)	1,43 [0,74;2,78]	1,41 [0,75;2,68]	0,01 [-0,01;0,04]
Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie[b]							
52 Wochen	654	171 (26,1)	613	139 (22,7)	1,21 [0,93;1,56]	1,15 [0,95;1,40]	0,03 [-0,01;0,08]
104 Wochen	535	138 (25,8)	499	111 (22,2)	1,22 [0,91;1,62]	1,16 [0,93;1,44]	0,04 [-0,02;0,09]
Behandlungsende	534	148 (27,7)	492	115 (23,4)	1,26 [0,95;1,67]	1,19 [0,96;1,46]	0,04 [-0,01;0,10]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxa-gliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+ SOC+SU**				
Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie[a]							
52 Wochen	338	35 (10,36)	11	1 (9,09)	1,16 [0,14;9,29][g]	1,14 [0,17;7,58]	0,01 [-0,16;0,19]
104 Wochen	307	42 (13,68)	8	0 (0,00)	2,72 [0,15;48,02][g]	2,48 [0,17;37,26]	0,14 [-0,02;0,29]
Behandlungsende	311	41 (13,18)	7	0 (0,00)	2,30 [0,13;41,05][g]	2,13 [0,14;31,63]	0,13 [-0,04;0,30]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[c]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR[g] [95%-KI]**	**ARR[g,d] [95%-KI]**
Normoalbuminurie zu Makroalbuminurie[a]							
52 Wochen	338	1 (0,30)	11	0 (0,00)	0,10 [0,00;2,65][g]	0,11 [0,00;2,47]	0,00 [-0,11;0,12]
104 Wochen	307	4 (1,30)	8	0 (0,00)	0,25 [0,01;5,06][g]	0,26 [0,02;4,53]	0,01 [-0,14;0,16]
Behandlungsende	311	2 (0,64)	7	0 (0,00)	0,12 [0,01;2,75][g]	0,13 [0,01;2,46]	0,01 [-0,16;0,17]
Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie[b]							
52 Wochen	119	35 (29,41)	6	1 (16,67)	2,08 [0,23;18,48][g]	1,76 [0,29;10,79]	0,13 [-0,18;0,44]
104 Wochen	111	27 (24,32)	5	2 (40,00)	0,48 [0,08;3,04][g]	0,61 [0,20;1,87]	-0,16 [-0,59;0,28]
Behandlungsende	112	35 (31,25)	5	1 (20,00)	1,82 [0,20;16,87][g]	1,56 [0,26;9,21]	0,11 [-0,25;0,47]
Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie[a]							
52 Wochen	119	5 (4,20)	6	0 (0,00)	0,62 [0,03;12,55][g]	0,64 [0,04;10,48]	0,04 [-0,15;0,24]
104 Wochen	111	8 (7,21)	5	1 (20,00)	0,31 [0,03;3,12][g]	0,36 [0,06;2,35]	-0,13 [-0,48;0,23]
Behandlungsende	112	8 (7,14)	5	1 (20,00)	0,31 [0,03;3,09][g]	0,36 [0,05;2,33]	-0,13 [-0,48;0,23]
Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie[b]							
52 Wochen	18	2 (11,11)	2	0 (0,00)	0,76 [0,03;20,85][g]	0,79 [0,05;12,74]	0,11 [-0,34;0,56]
104 Wochen	15	1 (6,67)	2	0 (0,00)	0,52 [0,02;16,63][g]	0,56 [0,03;10,79]	0,07 [-0,38;0,51]
Behandlungsende	17	1 (5,88)	2	0 (0,00)	0,45 [0,01;14,55][g]	0,50 [0,03;9,63]	0,06 [-0,38;0,50]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[c]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR[g] [95%-KI]**	**ARR[g,d] [95%-KI]**
Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie[b]							
52 Wochen	18	6 (33,33)	2	0 (0,00)	2,60 [0,11;62,57][g]	2,05 [0,15;27,80]	0,33 [-0,14;0,81]
104 Wochen	15	5 (33,33)	2	0 (0,00)	2,62 [0,11;64,69][g]	2,06 [0,15;28,31]	0,33 [-0,15;0,82]
Behandlungsende	17	5 (29,41)	2	0 (0,00)	2,20 [0,09;53,85][g]	1,83 [0,13;25,29]	0,29 [-0,18;0,77]

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

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

c: 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).

d: Behandlungseffekt=Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte

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

f: Der Wert des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 0,00

g: lokale Berechnung; nicht adjustiert

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Normoalbuminurie: Albuminurie <3,4 mg/mmol

Mikroalbuminurie: Albuminurie ≥3,4 - ≤33,9 mg/mmol

Makroalbuminurie: Albuminurie >33,9 mg/mmol

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In Tabelle 4-50 sind für die beiden dargestellten Populationen der Studie D1680C00003 die Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) 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 zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

In Tabelle 4-51 sind die Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit erheblicher Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert für die beiden dargestellten Populationen der Studie D1680C00003 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 können ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 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.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

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 wesentliche langfristige Ziel der antihyperglykämischen Therapie festgelegt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes gibt für das Auftreten von diabetischen Augenerkrankungen für Frauen mit Diabetes mellitus eine Häufigkeit von 15,5% bzw. bei Männern mit Diabetes mellitus von 13,9% an, für das Auftreten von diabetischen Nervenleiden 11,8% bzw. 9,2%, für das Auftreten vom diabetischen Fußsyndrom 6,5% bzw. 7,4% sowie für Amputationen eine Häufigkeit von 1,4% bzw. 2,6% (Robert Koch Institut, 2011). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) berichtete beim Diabetes Kongress 2012 eine hohe Zahl von 40.000 diabetesbedingten Amputationen, wobei in mehr als der Hälfte der Fälle der einseitig amputierten Patienten innerhalb der nächsten vier Jahre die Amputation auf der Gegenseite folgt (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2012). Weiterhin berichtet die DDG davon, dass etwa ein Viertel der über sechs Millionen Menschen mit Diabetes in Deutschland im Laufe ihrer Erkrankung ein diabetisches Fußsyndrom erleidet. Aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung, die mit einer Amputation einhergeht, steht in Deutschland eine optimale Blutzuckereinstellung und eine frühzeitige Behandlung dieser Komplikation im Vordergrund. Dies signalisiert auch die spezifische NVL "Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen" bei Typ-2-Diabetikern, 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 der Notwendigkeit einer für den Patienten sehr belastenden Dialysebehandlung führen. Des Weiteren ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion auch ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2013). Außerdem wird die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zur Bestimmung der Nierenfunktion im Versorgungsalltag herangezogen. Grundsätzlich wird neben einer Basisdiagnostik eine mikroskopische Untersuchung sowie eine differenzialdiagnostische Abklärung der Nephropathie durchgeführt. Zur diabetischen Retinopathie wurde ebenfalls eine nationale Versorgungsleitlinie veröffentlicht, wodurch auch hier die Relevanz der Folgekomplikation im deutschen Versorgungskontext gegeben ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 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 Insulinbehandlung wird gemäß der NVL erst als dritte oder vierte Therapiestufe, nach einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle mit OAD oder einer Kontraindikation gegen OAD, 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 diesen Endpunkten 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 4-52: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

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

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

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

Studie D1680L00002

Die Gewichtsveränderung wurde in dieser Studie im Rahmen der körperlichen Untersuchungen während der einzelnen Visiten untersucht. Als Responder-Analyse wird ebenfalls der Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme- bzw. reduktion um 5% dargestellt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, das Körpergewicht ist objektiv messbar und die Messungen erfolgten unter standardisierten

Bedingungen. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen haben und mindestens eine nicht-fehlende Wirksamkeitsmessung zu Baseline und Post-Baseline haben (Full Analysis Set), erhoben

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen wird die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion von mehr als 5% nach Woche 52 und 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 SP-Auswertung 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 4-54: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen	232	17 (7,3)	220	52 (23,6)	**0,26 [0,14;0,46]**	**0,31 [0,19;0,52]**	**-0,16 [-0,23;-0,10]**
104 Wochen	232	21 (9,1)	220	63 (28,6)	**0,25 [0,15;0,42]**	**0,32 [0,20;0,50]**	**-0,20 [-0,27;-0,13]**
D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**				
52 Wochen	145	9 (6,2)	135	9 (6,7)	0,93[b] [0,36;2,41]	0,93[b] [0,38;2,28]	-0,00[b] [-0,06;0,05]
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	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo +SOC+SU**				
52 Wochen	497	38 (7,6)	20	2 (10,0)	0,75 [0,17;3,33]	0,76 [0,20;2,95]	-0,02 [-0,16;0,11]
104 Wochen	254	23 (9,1)	12	2 (16,7)	0,50 [0,10;2,41]	0,54 [0,14;2,04]	-0,08 [-0,29;0,14]
Behandlungs-ende	454	46 (10,1)	17	4 (23,5)	0,37 [0,11;1,17]	0,43 [0,18;1,06]	-0,13 [-0,34;0,07]

a: nicht adjustiert

b: lokale Berechnung

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: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gewichtsreduktion (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichs-therapie**		**Behandlungseffekt**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR[a] [95%-KI]**	**ARR[a] [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glipizid**				
52 Wochen	232	65 (28,0)	220	13 (5,9)	**6,20 [3,30;11,63][a]**	**4,74 [2,69;8,35]**	**0,22 [0,16;0,29]**
104 Wochen	232	74 (31,9)	220	22 (10,0)	**4,22 [2,51;7,09][a]**	**3,19 [2,06;4,95]**	**0,22 [0,15;0,29]**
D1680L00002	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**				
52 Wochen	145	12 (8,3)	135	7 (5,2)	1,65[a] [0,63;4,32]	1,60 [0,65;3,93]	0,03 [-0,03;0,09]
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**				
52 Wochen	7020	680 (9,7)	6868	668 (9,7)	1,00 [0,89;1,11]	1,00 [0,90;1,10]	-0,00 [-0,01;0,01]
104 Wochen	3333	512 (15,4)	3183	514 (16,1)	0,94 [0,82;1,08]	0,95 [0,85;1,06]	-0,01 [-0,03;0,01]
Behandlungs-ende	6438	923 (14,3)	6251	984 (15,7)	**0,90 [0,81;0,99]**	**0,91 [0,84;0,99]**	**-0,01 [-0,03;-0,00[b]]**
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**		**Metformin+ Placebo+SOC+SU**				
52 Wochen	497	53 (10,7)	20	2 (10,0)	1,07 [0,24;4,76][a]	1,07 [0,28;4,07]	0,01 [-0,13;0,14]
104 Wochen	254	45 (17,7)	12	1 (8,3)	2,37 [0,30;18,81][a]	2,13 [0,32;14,15]	0,09 [-0,07;0,26]
Behandlungs-ende	454	78 (17,2)	17	3 (17,6)	0,97 [0,27;3,45][a]	0,97 [0,34;2,77]	-0,00 [-0,19;0,18]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung

b: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 hatten statistisch signifikant mehr Patienten in der Metformin+Glipizid-Gruppe gegenüber der Metformin+Saxagliptin-Gruppe sowohl nach 52

als auch nach 104 Wochen eine Gewichtszunahme von mehr als 5%. Demgegenüber steht eine statistisch signifikant verbesserte Gewichtsabnahme von mehr als 5% unter Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gewichtszunahme bzw. -reduktion von >5%.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Gewichtszunahme (>5%) vor. Es 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 der Studie D1680C00003 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gewichtszunahme bzw. -reduktion zwischen beiden Behandlungsgruppen.

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Grundsätzen zur Wirkstoffauswahl nennt die NVL bei der Abwägung von Nutzen und Risiken auch Gewichtsveränderungen und weist auf das diesbezüglich ungünstige Nebenwirkungsprofil von Sulfonylharnstoffen hin (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Adipositas empfiehlt ebenfalls, GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren statt Sulfonylharnstoffen/Gliniden zu verwenden (Deutsche Adipositas Gesellschaft et al., 2014). 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 >10% für Patienten mit einem höheren BMI. Der durchschnittliche BMI von im Mittel zwischen 29 und 32 kg/m² der Patienten der Zielpopulation in den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 ist mit dem durchschnittlichen BMI von 31,1 kg/m^2 (n=2074) der im Rahmen der IMS-Analyse ausgewerteten Patienten in Deutschland, die 18 Jahre oder älter waren, vergleichbar. Dies zeigt, 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-Diabetikern: 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 et al., 2014).

In den Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 wurde der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5% erreichten unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff untersucht. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten der Zielpopulation vor Beginn der Therapie mit im Mittel zwischen 83 und 90 kg entsprach in etwa dem Durchschnittsgewicht der Patienten in Deutschland, die im Rahmen der IMS-Analyse ausgewertet wurden (89,8 kg, n=2257).

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

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	nicht erhoben
D1680L00002	nicht erhoben
D1680C00003	• Deskriptive Darstellung des EQ-5D-Fragebogen zu Studienbeginn, 52 Wochen, Studienende und nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis EQ-5D[a]: fünf Fragen zur Beurteilung der Dimensionen a. Beweglichkeit und Mobilität b. Die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen c. Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit) d. Schmerzen, körperliche Beschwerden e. 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.	

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 gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Lebensqualität wurde in der Studie D1680C00003 über zwei Operationalisierungen gemessen, deskriptiv als EQ-5D-Fragebogen und vergleichend anhand des EQ-5D VAS. Der EQ-5D gilt als 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 SP 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 4-58: 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 Population der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In Tabelle 4-59 sind die Ergebnisse des EQ-5D-Fragebogens für die Studienpopulation dargestellt. Es ist zu beobachten, dass jeweils zu Baseline, zu 52 Wochen und zum Behandlungsende die Rücklaufquote der Fragebögen pro Behandlungsgruppe ausreichend ist (d. h. >80%). Auf eine Interpretation der Ergebnisse wird verzichtet, da die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt werden und deshalb keine Aussagen über einen möglichen Behandlungsunterschied gemacht werden können.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 ZP zVT)

Studie	Level	Metformin+Saxagliptin+SOC N / n (%)		Metformin+Placebo+ SOC+SU N / n (%)	
D1680C00003 - ZP zVT					
Ausgangswert					
Mobilität	1 2 3	563	384 (68,2) 172 (30,6) 1 (0,2)	24	14 (58,3) 10 (41,7) 0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1 2 3	563	525 (93,3) 30 (5,3) 2 (0,4)	24	20 (83,3) 4 (16,7) 0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1 2 3	563	444 (78,9) 108 (19,2) 5 (0,9)	24	16 (66,7) 6 (25,0) 2 (8,3)
Schmerz/körperliche Beschwerden	1 2 3	563	301 (53,5) 234 (41,6) 21 (3,7)	24	14 (58,3) 7 (29,2) 3 (12,5)
Angst	1 2 3	563	406 (72,1) 140 (24,9) 11 (2,0)	24	14 (58,3) 10 (41,7) 0 (0,0)
52 Wochen					
Mobilität	1 2 3	563	346 (61,5) 147 (26,1) 1 (0,2)	24	14 (58,3) 5 (20,8) 0 (0,0)

Studie	Level	Metformin+Saxagliptin+SOC N / n (%)		Metformin+Placebo+ SOC+SU N / n (%)	
D1680C00003 - ZP zVT					
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1 2 3	563	465 (82,6) 29 (5,2) 0 (0,0)	24	18 (75,0) 1 (4,2) 0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1 2 3	563	403 (71,6) 88 (15,6) 3 (0,5)	24	15 (62,5) 4 (16,7) 0 (0,0)
Schmerz/körperliche Beschwerden	1 2 3	563	266 (47,2) 210 (37,3) 18 (3,2)	24	9 (37,5) 9 (37,5) 1 (4,2)
Angst	1 2 3	563	354 (62,9) 132 (23,4) 8 (1,4)	24	12 (50,0) 7 (29,2) 0 (0,0)
Behandlungsende					
Mobilität	1 2 3	563	326 (57,9) 153 (27,2) 2 (0,4)	24	12 (50,0) 7 (29,2) 0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1 2 3	563	442 (78,5) 37 (6,6) 2 (0,4)	24	18 (75,0) 1 (4,2) 0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1 2 3	563	374 (66,4) 101 (17,9) 6 (1,1)	24	13 (54,2) 5 (20,8) 1 (4,2)
Schmerz/körperliche Beschwerden	1 2 3	563	247 (43,9) 217 (38,5) 17 (3,0)	24	8 (33,3) 10 (41,7) 1 (4,2)
Angst	1 2 3	563	363 (64,5) 117 (20,8) 0 (0,0)	24	10 (41,7) 9 (37,5) 0 (0,0)
Nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis[a]					
Mobilität	1 2 3	57	26 (45,6) 31 (54,4) 0 (0,0)	2	0 (0,0) 2 (100,0) 0 (0,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1 2 3	57	49 (86,0) 7 (12,3) 1 (1,8)	2	1 (50,0) 1 (50,0) 0 (0,0)
Alltägliche Tätigkeiten	1 2 3	57	35 (61,4) 18 (31,6) 4 (7,0)	2	0 (0,0) 2 (100,0) 0 (0,0)
Schmerz/körperliche Beschwerden	1 2 3	57	19 (33,3) 31 (54,4) 7 (12,3)	2	0 (0,0) 2 (100,0) 0 (0,0)
Angst	1 2 3	57	35 (61,4) 22 (38,6) 0 (0,0)	2	0 (0,0) 2 (100,0) 0 (0,0)

Studie	Level	Metformin+Saxagliptin+SOC N / n (%)	Metformin+Placebo+ SOC+SU N / n (%)
D1680C00003 - ZP zVT			
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: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben			

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der ZP zVT ist zu beobachten, dass zu Baseline die Rücklaufquote der Fragebögen pro Behandlungsgruppe ausreichend ist (d. h. >80%). In der Vergleichsgruppe liegt die Rücklaufquote nach 52 Wochen und zu Behandlungsende bei 79,2%. Auf eine Interpretation der Ergebnisse wird verzichtet, da die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt werden und keine Aussage über einen möglichen Behandlungsunterschied gemacht werden kann.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied[a]**
	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**				**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**Ausgangswert Mittelwert (SD[a])**	**Endwert Mittelwert (SD[a])**	**Veränderung Mittelwert[b] (SE)**	**N**	**Ausgangswert Mittelwert (SD[a])**	**Endwert Mittelwert (SD[a])**	**Veränderung Mittelwert[b] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
D1680C00003 – ZP zVT		**Metformin+Saxagliptin+SOC**				**Metformin+Placebo+SOC+SU**			
		N=557				**N=24**			
12 Monate	493	72,7 (19,867)	75,3 (18,691)	2,60 (1,191)	19	66,4 (24,245)	67,6 (21,461)	1,20 (6,981)	1,40 (7,082) [-12,48;15,28]
24 Monate	257	72,7 (19,867)	77,8 (16,358)	5,10 (1,323)	12	66,4 (24,245)	75,8 (21,827)	9,40 (8,012)	-4,30 (8,121) [-20,22;11,62]
Behandlungsende	480	72,7 (19,867)	75,7 (17,326)	3,00 (1,155)	19	66,4 (24,245)	71,9 (29,356)	5,50 (8,358)	-2,50 (8,437) [-19,04;14,04]
Innerhalb 3 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	16	72,7 (19,867)	68,4 (21,224)	-4,30 (5,372)	0	-	-	-	nicht berechenbar
Innerhalb 3-6 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	6	72,7 (19,867)	67,2 (13,872)	-5,50 (5,725)	1	66,4 (24,245)	50,0 (n. b.)	-	nicht berechenbar
Innerhalb 6-12 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	19	72,7 (19,867)	69,4 (20,794)	-3,30 (4,844)	0	-	-	-	nicht berechenbar

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied[a]**
	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; n. b.: nicht berichtet; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Für die ZP zVT gibt es zu keinem der betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede bezüglich des EQ-5D VAS.

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

In der Studie D1680C00003 wurde die Lebensqualität anhand des EQ-5D-Fragebogens deskriptiv (fünf 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 4-61: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung[a]
D1680C00001[b]	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interessec: Lymphopenie, Thrombozytopenie, Hauterkrankungen, Lokalisierte Ödeme, Infektionsbezogene UE, kardiovaskuläre UE, Überempfindlichkeitsreaktionen, Knochenbrüche, Pankreatitis
D1680L00002[b]	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse: Lymphopenie, Thrombozytopenie, Hauterkrankungen, Lokalisierte Ödeme, Infektionsbezogene UE, kardiovaskuläre UE, Überempfindlichkeitsreaktionen, Knochenbrüche, Pankreatitis
D1680C00003[d]	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse: Verringerung der Lymphozytenanzahl, Verringerung der Thrombozytenzahl, schwerwiegende Infektionen, opportunistische Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Auffälligkeiten der Leber, Knochenbrüche, Hautreaktionen, Pankreatitis und Auffälligkeiten der Nieren Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class

a: Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in den Studien vorhandenen Definitionen verwendet

b: inklusive Hypoglykämien

c: Im Studienbericht der Studie D1680C00001 werden die Hypoglykämien im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse betrachtet. In diesem Dossier werden die Hypoglykämien gesondert in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2 betrachtet.

d: 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

UE: Unerwünschtes Ereignis.

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
D1680C00001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 - ZP zVT	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1680C00001

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

Studie D1680L00002

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß Good Clinical Practice Standards. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn in beiden Gruppen dieselben Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zur letzten Visite. Ungeklärte unerwünschte Ereignisse wurden solange weiter verfolgt, wie es medizinisch angezeigt war. Ungeklärte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach Studienende gesammelt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ist somit für die SP-Auswertung 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 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[b]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[c] [95%-KI]**
D1680C00001[a]	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen							
Gesamtrate UE	234	146 (62,4)	221	152 (68,8)	0,75 [0,51;1,11]	0,91 [0,79;1,04]	-0,06 [-0,15;0,02]
Gesamtrate SUE	234	22 (9,4)	221	15 (6,8)	1,43 [0,72;2,82]	1,39 [0,74;2,60]	0,03 [-0,02;0,08]
Studienabbruch aufgrund UE	234	14 (6,0)	221	12 (5,4)	1,11 [0,50;2,45]	1,10 [0,52;2,33]	0,01 [-0,04;0,05]
104 Wochen							
Gesamtrate UE	234	159 (67,9)	222	166 (74,8)	0,72 [0,48;1,08]	0,91 [0,81;1,02]	-0,07 [-0,15;0,01]
Gesamtrate SUE	234	29 (12,4)	222	30 (13,5)	0,91 [0,52;1,56]	0,92 [0,57;1,48]	-0,01 [-0,07;0,05]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[b]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[c] [95%-KI]**
Studienabbruch aufgrund UE	234	16 (6,8)	222	12 (5,4)	1,28 [0,59;2,78]	1,26 [0,61;2,61]	0,01 [-0,03;0,06]
D1680L00002[d]	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glimepirid**				
52 Wochen							
Gesamtrate UE	190	117 (61,6)	171	99 (57,9)	1,17 [0,76;1,78]	1,06 [0,90;1,26]	0,04 [-0,06;0,14]
Gesamtrate SUE	190	25 (13,2)	171	16 (9,4)	1,47 [0,76;2,85]	1,41 [0,78;2,54]	0,04 [-0,03;0,10]
Studienabbruch aufgrund UE	190	11 (5,8)	171	3 (1,8)	3,44 [0,94;12,55]	3,30 [0,94;11,63]	0,04 [0,00;0,08]
D1680C00003[e] – 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[e] – ZP zVT	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+ SOC+SU**				
Gesamtrate UE	563	362 (64,30)	24	23 (95,83)	**0,08 [0,01;0,58]**	**0,67 [0,60;0,74]**	**-0,32 [-0,40;-0,23]**
Gesamtrate SUE	563	101 (17,94)	24	8 (33,33)	0,44 [0,18;1,05]	**0,54 [0,30;0,97]**	-0,15 [-0,35;0,04]
Studienabbruch aufgrund UE	563	24 (4,26)	24	1 (4,17)	1,02 [0,13;7,90]	1,02 [0,14;7,25]	0,00 [-0,08;0,08]

a: Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen

b: nicht adjustiert

c: Behandlungseffekt=Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte

d: Gesamtrate UE ohne Hypoglykämien; Gesamtrate SUE inklusive schwerwiegende Hypoglykämien

e: 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: Sulfonylharnstoff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

In Tabelle 4-63 sind die Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse für die Studien D1680C00001, D1680L00002 und D1680C00003 aufgelistet.

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 unterscheiden sich die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Studie D1680L00002

Auch in Studie D1680L00002 können keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt werden.

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.

Die ZP zVT zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. In Hinblick auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse kann kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001, D1680L00002, D1680C00003)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[b]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[c] [95%-KI]**
D1680C00001[a]	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glipizid**				
52 Wochen							
Lymphopenie	234	0 (0,0)	221	1 (0,5)	0,31 [0,01;7,73]	0,31 [0,01;7,69]	0,00 [-0,02;0,01]
Thrombozytopenie	234	0 (0,0)	221	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
Hauterkrankungen	234	14 (6,0)	221	12 (5,4)	1,11 [0,50;2,45]	1,10 [0,52;2,33]	0,01 [-0,04;0,05]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[b]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[c] [95%-KI]**
Lokalisierte Ödeme[j]	234	3 (1,3)	221	4 (1,8)	0,70 [0,16;3,18]	0,71 [0,16;3,13]	-0,01 [-0,03;0,02]
Infektionsbezogene UE	234	22 (9,4)	221	19 (8,6)	1,10 [0,58;2,10]	1,09 [0,61;1,96]	0,01 [-0,04;0,06]
Kardiovaskuläre UE	234	2 (0,9)	221	6 (2,7)	0,31 [0,06;1,55]	0,31 [0,06;1,54]	-0,02 [-0,04;0,01]
Überempfindlich-keitsreaktionen	234	1 (0,4)	221	1 (0,5)	0,94 [0,06;15,19]	0,94 [0,06;15,01]	-0,00 [-0,01;0,01]
Knochenbrüche	234	4 (1,7)	221	0 (0,0)	8,65 [0,46;161,57]	8,50 [0,46;157,01]	0,02 [-0,00;0,04]
Pankreatitis	234	0 (0,0)	221	1 (0,5)	0,31 [0,01;7,73]	0,31 [0,01;7,69]	0,00 [-0,02;0,01]
104 Wochen							
Lymphopenie	234	0 (0,0)	222	1 (0,5)	0,31 [0,01;7,77]	0,32 [0,01;7,72]	-0,00 [-0,02;0,01]
Thrombozytopenie	234	0 (0,0)	222	0 (0,0)	nicht berechenbar		
Hauterkrankungen	234	21 (9,0)	222	14 (6,3)	1,46 [0,73;2,96]	1,42 [0,74;2,73]	0,03 [-0,02;0,08]
Lokalisierte Ödeme[j]	234	3 (1,3)	222	8 (3,6)	0,35 [0,09;1,33]	0,36 [0,10;1,32]	-0,02 [-0,05;0,01]
Infektionsbezogene UE	234	26 (11,1)	222	25 (11,3)	0,98 [0,55;1,76]	0,99 [0,59;1,66]	-0,00 [-0,06;0,06]
Kardiovaskuläre UE	234	3 (1,3)	222	8 (3,6)	0,35 [0,09;1,33]	0,36 [0,10;1,32]	-0,02 [-0,05;0,01]
Überempfindlich-keitsreaktionen	234	1 (0,4)	222	2 (0,9)	0,47 [0,04;5,24]	0,47 [0,04;5,19]	-0,00 [-0,02;0,01]
Knochenbrüche	234	5 (2,1)	222	2 (0,9)	2,40 [0,46;12,51]	2,37 [0,46;12,10]	0,01 [-0,01;0,03]
Pankreatitis	234	1 (0,4)	222	1 (0,5)	0,95 [0,06;15,26]	0,95 [0,06;15,08]	-0,00 [-0,01;0,01]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[b]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[c] [95%-KI]**
D1680L00002[a]	**Metformin+ Saxagliptin**		**Metformin+ Glimepirid**				
52 Wochen							
Lymphopenie	190	0 (0,0)	171	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Thrombozytopenie	190	0 (0,0)	171	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Hauterkrankungen	190	0 (0,0)	171	1 (0,6)	0,30 [0,01;7,37][c]	0,30 [0,01;7,32]	-0,01 [-0,02;0,01]
Lokalisierte Ödeme	190	1 (0,5)	171	2 (1,2)	0,45 [0,04;4,97]	0,45 [0,04;4,92]	-0,01 [-0,03;0,01]
Infektionsbezogene UE	190	49 (25,8)	171	46 (26,9)	0,94 [0,59;1,51]	0,96 [0,68;1,35]	-0,01 [-0,10;0,08]
Kardiovaskuläre UE	190	2 (1,1)	171	4 (2,3)	0,44 [0,08;2,46]	0,45 [0,08;2,43]	-0,01 [-0,04;0,01]
Überempfindlich-keitsreaktionen	190	1 (0,5)	171	0 (0,0)	2,72 [0,11;67,09][c]	2,70 [0,11;65,88]	0,01 [-0,01;0,02]
Knochenbrüche	190	4 (2,1)	171	2 (1,2)	1,82 [0,33;10,05]	1,80 [0,33;9,70]	0,01 [-0,02;0,04]
Pankreatitis	190	0 (0,0)	171	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
D1680C00003[d] – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**				
Verringerte Lymphozytenanzahl[e]	8280	50 (0,6)	8212	40 (0,5)	1,24 [0,82;1,88]	1,24 [0,82;1,88]	0,00 [-0,00[g];0,00[h]]
Verringerte Thrombozytenzahl[e]	8280	55 (0,7)	8212	65 (0,8)	0,84 [0,58;1,20]	0,84 [0,59;1,20]	-0,00 [-0,00[g];0,00[h]]
Schwerwiegende Infektion[f]	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[f]	8280	22 (0,3)	8212	36 (0,4)	0,61 [0,36;1,03]	0,61 [0,36;1,03]	-0,00 [-0,00[g];0,00[h]]
Überempfindlich-keitsreaktion[f]	8280	98 (1,2)	8212	99 (1,2)	0,98 [0,74;1,30]	0,98 [0,74;1,30]	-0,00 [-0,00[g];0,00[h]]
Auffälligkeiten der Leber[e]	8280	55 (0,7)	8212	67 (0,8)	0,81 [0,57;1,16]	0,81 [0,57;1,16]	-0,00 [-0,00[g];0,00[h]]
Knochenbrüche[f]	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[f]	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[h]]
Pankreatitis[f,i]	8280	33 (0,4)	8212	30 (0,4)	1,09 [0,66;1,79]	1,09 [0,67;1,79]	0,00 [-0,00[g];0,00[h]]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[b]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[c] [95%-KI]**
Auffälligkeiten der Nieren[e]	8280	483 (5,8)	8212	422 (5,1)	1,14 [1,00[k];1,31]	1,14 [1,00[k];1,29]	0,01 [-0,00[g];0,01]
D1680C00003[d] – ZP zVT	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**		**Metformin+ Placebo+SOC+SU**				
Verringerte Lymphozytenanzahl[e]	563	3 (0,53)	24	0 (0,00)	0,31 [0,02;6,09]	0,31 [0,02;5,85]	0,01 [-0,05;0,06]
Verringerte Thrombozytenzahl[e]	563	4 (0,71)	24	0 (0,00)	0,39 [0,02;7,53]	0,40 [0,02;7,21]	0,01 [-0,05;0,06]
Schwerwiegende Infektion[f]	563	24 (4,26)	24	0 (0,00)	2,23 [0,13;37,67]	2,17 [0,14;34,70]	0,04 [-0,01;0,10]
Opportunistische Infektion[f]	563	1 (0,18)	24	0 (0,00)	0,13 [0,01;3,29]	0,13 [0,01;3,18]	0,00 [-0,05;0,06]
Überempfindlich-keitsreaktion[f]	563	9 (1,60)	24	0 (0,00)	0,84 [0,05;14,84]	0,84 [0,05;14,07]	0,02 [-0,04;0,07]
Auffälligkeiten der Leber[e]	563	5 (0,89)	24	2 (8,33)	**0,10 [0,02;0,54]**	**0,11 [0,02;0,52]**	-0,07 [-0,19;0,04]
Knochenbrüche[f]	563	12 (2,13)	24	0 (0,00)	1,11 [0,06;19,31]	1,11 [0,07;18,19]	0,02 [-0,03;0,08]
Hautreaktionen[f]	563	9 (1,60)	24	0 (0,00)	0,84 [0,05;14,84]	0,84 [0,05;14,07]	0,02 [-0,04;0,07]
Pankreatitis[f]	563	0 (0,00)	24	0 (0,00)	nicht berechenbar	nicht berechenbar	0,00 [-0,05;0,05]
Auffälligkeiten der Nieren[e]	563	21 (3,73)	24	0 (0,00)	1,94 [0,11;33,00]	1,91 [0,12;30,57]	0,04 [-0,02;0,09]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Behandlungseffekt[b]		
	N / n (%)	N / n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR[c] [95%-KI]

a: Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen

b: 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).

c: Behandlungseffekt=Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte

d: Ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse

e: Ereignis aus Case report form, Preferred Terms oder Labordaten

f: Ereignis aus Case report form oder Preferred Terms

g: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 0,00 aufgerundet

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

i: 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]).

j: Unter der Kategorie lokalisierte Ödeme wurden periphere Ödeme erfasst.

k: 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: Sulfonylharnstoff; UE: unerwünschtes Ereignis; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

In Tabelle 4-64 sind alle unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse für die Studie D1680C00003 zusammengefasst.

Studie D1680C00001

Für die Studie D1680C00001 zeigt sich weder zu Woche 52 noch zu Woche 104 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Glipizid bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse.

Studie D1680L00002

Für die Studie D1680C00002 ergibt sich bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Die ZP zVT zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Auffälligkeiten der Leber zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe gegenüber der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

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

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[b] [95%-KI]**
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 Harnwegs-erkrankungen	8280	772 (9,3)	8212	742 (9,0)	1,04 [0,93;1,15]	1,03 [0,94;1,14]	0,00 [-0,01;0,01]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8280	1023 (12,4)	8212	983 (12,0)	1,04 [0,94;1,14]	1,03 [0,95;1,12]	0,00 [-0,01;0,01]
Erkrankungen der Haut und des 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	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+ SOC+SU**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	563	22 (3,9)	24	0 (0,0)	2,04 [0,12;34,55]	1,99 [0,12;31,95]	0,04 [-0,02;0,10]
Kardiale Erkrankungen	563	39 (6,9)	24	5 (20,8)	**0,28 [0,10;0,80]**	**0,33 [0,14;0,77]**	-0,14 [-0,30;0,02]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	563	18 (3,2)	24	1 (4,2)	0,76 [0,10;5,94]	0,77 [0,11;5,51]	-0,01 [-0,09;0,07]
Endokrine Erkrankungen	563	2 (0,4)	24	2 (8,3)	**0,04 [0,01;0,29]**	**0,04 [0,01;0,29]**	-0,08 [-0,19;0,03]
Augen-erkrankungen	563	25 (4,4)	24	1 (4,2)	1,07 [0,14;8,24]	1,07 [0,15;7,54]	0,00 [-0,08;0,08]
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	563	86 (15,3)	24	8 (33,3)	**0,36 [0,15;0,87]**	**0,46 [0,25;0,83]**	-0,18 [-0,37;0,01]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**		
	N / n (%)		**N / n (%)**		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR[b] [95%-KI]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	563	54 (9,6)	24	5 (20,8)	0,40 [0,14;1,12]	0,46 [0,20;1,05]	-0,11 [-0,28;0,05]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	563	152 (27,0)	24	10 (41,7)	0,52 [0,23;1,19]	0,65 [0,40;1,06]	-0,15 [-0,35;0,05]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	563	45 (8,0)	24	2 (8,3)	0,96 [0,22;4,19]	0,96 [0,25;3,72]	-0,00 [-0,12;0,11]
Untersuchungen	563	35 (6,2)	24	0 (0,0)	3,29 [0,20;55,25]	3,15 [0,20;49,84]	0,06 [0,00;0,12]
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	563	66 (11,7)	24	13 (54,2)	**0,11 [0,05;0,26]**	**0,22 [0,14;0,33]**	**-0,42 [-0,63;-0,22]**
Erkrankungen des Bewegungs-apparates und des Bindegewebes	563	103 (18,3)	24	5 (20,8)	0,85 [0,31;2,33]	0,88 [0,39;1,95]	-0,03 [-0,19;0,14]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	563	28 (5,0)	24	5 (20,8)	**0,20 [0,07;0,57]**	**0,24 [0,10;0,56]**	-0,16 [-0,32;0,00]
Erkrankungen des Nervensystems	563	78 (13,9)	24	6 (25,0)	0,48 [0,19;1,25]	0,55 [0,27;1,14]	-0,11 [-0,29;0,06]
Psychiatrische Erkrankungen	563	24 (4,3)	24	3 (12,5)	0,31 [0,09;1,12]	0,34 [0,11;1,05]	-0,08 [-0,22;0,05]
Nieren- und Harnwegs-erkrankungen	563	34 (6,0)	24	1 (4,2)	1,48 [0,19;11,28]	1,45 [0,21;10,15]	0,02 [-0,06;0,10]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	563	47 (8,3)	24	4 (16,7)	0,46 [0,15;1,39]	0,50 [0,20;1,28]	-0,08 [-0,23;0,07]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	563	49 (8,7)	24	3 (12,5)	0,67 [0,19;2,32]	0,70 [0,23;2,07]	-0,04 [-0,17;0,10]
Gefäß-erkrankungen	563	46 (8,2)	24	5 (20,8)	**0,34 [0,12;0,95]**	**0,39 [0,17;0,90]**	-0,13 [-0,29;0,04]

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

a: nicht adjustiert; lokale Berechnung

b: Behandlungseffekt=Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte

c: Darstellung ohne bestätigte adjudizierte 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: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der ZP zVT der Studie D1680C00003 traten jeweils statistisch signifikant mehr Ereignisse bei den kardialen Erkrankungen, endokrinen Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) und Gefäßerkrankungen in der Metformin+Placebo+SOC-Gruppe auf.

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

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da dieses Vorgehen in der Erstbewertung von Komboglyze® vom G-BA bereits als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013b). Die Studie D1680C00003 wird ebenfalls nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die

eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Regionen[16] (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 einen Altersgrenze entspricht den oben dargestellten in der Studie D1680C00001 a priori definierten Altersgrenzen. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene und ältere Patienten dargestellt werden. Der zweite Cut-off der Altersgrenze wurde aufgrund der a priori definierten Subgruppen der Studie D1680L00002 gewählt.

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

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

- Gestationsdiabetes

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

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

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

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

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

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

Es werden keine Meta-Analysen dargestellt, da die meta-analytische Zusammenfassung der Studien D1680C00001 und D1680L00002 bereits in der Erstbewertung von Komboglyze® vom G-BA als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013b). Die Studie D1680C00003 wird ebenfalls nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden unterscheiden.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-66: 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	-[c]	0,903	0,906	0,065*	0,355	0,981	0,021**	0,294	-[b]	-[c]	0,680

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

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

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

* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)

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

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherpie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Gesamtmortalität

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

In der ZP zVT gibt es einen Beleg für Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die Region.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungseffekt[c]**
	N	**n[a] (%)**	**Eventrate[b]/ 100 PJ**	**N**	**n[a] (%)**	**Eventrate[b]/ 100 PJ**	**HR [95%-KI]**
Gesamtmortalität							
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**			**Placebo+SOC**			
Alter							
<65 Jahre	3990	152 (3,8)	1,88	3941	110 (2,8)	1,37	**1,36 [1,06;1,74]**
≥65 Jahre	4290	268 (6,2)	3,08	4271	268 (6,3)	3,08	1,01 [0,86;1,20]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**			**Metformin+Placebo+ SOC+SU**			
Region							
Nordamerika	129	2 (1,6)	0,78	8	3 (37,5)	22,20	**0,05 [0,01;0,27]**
Lateinamerika	129	7 (5,4)	2,62	8	1 (12,5)	6,30	0,43 [0,08;8,10]
Asien/Pazifik	13	2 (15,4)	8,79	0	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
Europa	292	7 (2,4)	1,13	8	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	192	4 (2,1)	0,98	6	1 (16,7)	8,62	0,12 [0,02;2,35]
2 zusätzliche Risikofaktoren	303	13 (4,3)	2,10	14	1 (7,1)	3,29	0,62 [0,12;11,21]
3 zusätzliche Risikofaktoren	39	0 (0,0)	0,00	4	2 (50,0)	34,88	nicht berechenbar

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt[c]
	N	n[a] (%)	Eventrate[b]/ 100 PJ	N	n[a] (%)	Eventrate[b]/ 100 PJ	HR [95%-KI]
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: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben							

Gesamtmortalität

Die Studienpopulation zeigt für Patienten <65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥65 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der ZP zVT liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied nur für den Raum Nordamerika vor, die anderen Regionen zeigen wiederum keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bzw. für die Regionen Asien/Pazifik und Europa kann kein Effektschätzer aufgrund zu geringer Ereigniszahlen angegeben werden. Hinsichtlich der Anzahl der zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ist in keiner Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis zu beobachten bzw. für die Patienten mit drei zusätzlichen Risikofaktoren kein HR berechenbar, weshalb hier keine fazitrelevante Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.2.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT

Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (D1680C00001)

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangs-wert (≤7%/ >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre/ >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
D1680C00001[b]						
52 Wochen	0,280	0,185*	0,998	0,434	-[c]	0,974
104 Wochen	0,049*	0,232	0,977	0,772	0,973	0,967
a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität						

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangs-wert (≤7%/ >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre/ >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
verwendet. c: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da keine Ereignisse in einer der Subgruppen auftreten * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin						

Kardiale Ereignisse

Bezüglich des Endpunkts kardiale Ereignisse ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter nach 52 Wochen und das Geschlecht nach 104 Wochen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt[a]
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**		
52 Wochen					
Alter					
<65 Jahre	181	9 (5,0)	170	5 (2,9)	1,73 [0,57;5,26]
≥65 Jahre	53	1 (1,9)	51	3 (5,9)	0,31 [0,03;3,06]
104 Wochen					
Geschlecht					
männlich	125	13 (10,4)	135	7 (5,2)	2,12 [0,82;5,51]
weiblich	109	3 (2,8)	87	6 (6,9)	0,38 [0,09;1,57]
a: nicht adjustiert, lokale Berechnung KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Kardiale Ereignisse

In keiner der Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor und damit keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen für den Endpunkt kardiale Ereignisse.

Tabelle 4-70: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (D1680L00002)

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …						
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<75/ ≥75 Jahre)	Ländereffekt	HbA1c-Ausgangswert (≤8%/ >8%)	BMI (<25 kg/m²/25-<30 kg/m²/ ≥30 kg/m²)	Dauer der Diabeteserkrankung	Ausgangswert HOMA
D1680L00002[b]							
52 Wochen	0,949	0,771	1,000	0,849	0,729	0,912	0,797

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm

b: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet.

* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)

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

BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment

Kardiale Ereignisse

Hinsichtlich kardialer Ereignisse zeigen sich in der Studie D1680L00002 keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich /weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
Kombinierter Endpunkt[d]											
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]	0,502	0,110*	0,369	0,393	0,302	0,288	0,726	-[b]	-[c]	0,743
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]	0,467	0,402	0,466	0,493	0,326	-[c]	0,628	-[b]	-[c]	1,000
Nicht tödlicher Myokardinfarkt											
D1680C00003 - SP	0,826	0,158*	0,437	0,910	0,640	0,586	0,751	0,289	0,177*	-[c]	0,200
D1680C00003 - ZP zVT	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[b]	-[c]	-[c]
Nicht tödlicher Schlaganfall											
D1680C00003 - SP	0,402	0,904	0,528	0,183*	0,348	0,500	0,012**	0,390	0,100*	0,930	0,088*
D1680C00003 - ZP zVT	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[b]	-[c]	-[c]

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
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]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[b]	-[c]	-[c]
Alle Schlaganfälle											
D1680C00003 - SP	0,353	0,904	0,558	0,342	0,449	0,335	0,006**	0,310	0,157*	0,600	0,107*
D1680C00003 - ZP zVT	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[b]	-[c]	-[c]

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

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

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

d: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.

* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)

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

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Kombinierter Endpunkt

Die Studienpopulation zeigt Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

In der ZP zVT gibt es einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre).

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.

In der ZP zVT zeigen sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

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

Für die ZP zVT konnten aufgrund von fehlenden Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen keine Interaktionen berechnet werden.

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 konnten aufgrund von fehlenden Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen keine Interaktionen berechnet werden.

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 konnten aufgrund von fehlenden Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen wiederum keine Interaktionen berechnet werden.

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 konnten aufgrund von fehlenden Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen keine Interaktionen berechnet werden.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungseffekt[c]**
	N	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**N**	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**HR [95%-KI]**
Kombinierter Endpunkt[d]							
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**			**Placebo+SOC**			
Alter							
<65 Jahre	3990	264 (6,6)	3,36	3941	226 (5,7)	2,90	1,15 [0,96;1,37]
≥65 Jahre	4290	349 (8,1)	4,13	4271	383 (9,0)	4,58	0,92 [0,79;1,06]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung							
Kardiovaskuläre Erkrankung	6494	536 (8,3)	4,38	6465	553 (8,6)	4,56	0,96 [0,86;1,09]
Multiple Risikofaktoren	1786	77 (4,3)	1,89	1747	56 (3,2)	1,39	1,34 [0,95;1,90]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**			**Metformin+Placebo+SOC+SU**			
Alter							
<75 Jahre	507	26 (5,1)	2,54	21	1 (4,8)	2,45	1,00 [0,21;17,79]
≥75 Jahre	56	2 (3,6)	1,71	3	1 (33,3)	14,31	0,10 [0,01;2,40]
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**			

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]**
Alter							
<65 Jahre	3990	111 (2,8)	1,40	3941	102 (2,6)	1,30	1,07 [0,82;1,40]
≥65 Jahre	4290	129 (3,0)	1,52	4271	158 (3,7)	1,87	0,83 [0,65;1,04]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	1056	51 (4,8)	2,56	1049	43 (4,1)	2,17	1,19 [0,79;1,79]
Nein	7223	189 (2,6)	1,31	7162	217 (3,0)	1,52	0,87 [0,71;1,05]
Nicht tödlicher Schlaganfall							
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**			**Placebo+SOC**			
Region							
Nordamerika	2635	41 (1,6)	0,80	2631	32 (1,2)	0,62	1,28 [0,81;2,05]
Lateinamerika	1348	25 (1,9)	0,93	1363	13 (1,0)	0,47	**1,96 [1,02;3,94]**
Asien/Pazifik	785	11 (1,4)	0,79	768	16 (2,1)	1,16	0,67 [0,30;1,43]
Europa	3512	66 (1,9)	0,90	3450	62 (1,8)	0,87	1,04 [0,74;1,48]
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**			**Behandlungseffekt[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**			**Behandlungseffekt[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

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]

a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt

b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen

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

d: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.

e: Die obere Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 1,00 abgerundet.

CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Kombinierter Endpunkt

Bezüglich des Alters (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und der kardiovaskulären Risikogruppe bei Randomisierung ergeben sich in der Studie D1680C00003 für die Studienpopulation in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die ZP zVT zeigt die Subgruppenanalyse nach Alter (<75 versus ≥75 Jahre) analog zur Gesamtbetrachtung des kombinierten Endpunkts in dieser Population in keiner Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis, weshalb diese Interaktion nicht fazitrelevant ist.

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 4-73: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangs-wert (≤7%/ >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre/ >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, LOCF[a]						
D1680C00001						
52 Wochen	0,0407**	0,4836	0,5287	0,7796	0,3558	0,4336
104 Wochen	0,1966*	0,3003	0,6807	0,9054	0,8786	0,4407
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle[b]						
D1680C00001						
52 Wochen	0,90[c]	0,06[c]*	0,882	0,973	0,891	0,184*
104 Wochen	0,58[c]	0,83[c]	0,346	0,506	0,833	0,391

a: Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
c: lokale Berechnung, nicht adjustiert
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin, LOCF: Last observation carried forward

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Ein Beleg für Effektmodifikation ergibt sich in der Studie D1680C00001 hinsichtlich des Endpunkts Ausmaß der Blutzuckerkontrolle durch das Geschlecht nach 52 Wochen und ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht zeigt sich nach 104 Wochen.

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle gibt es in der Studie D1680C00001 einen Hinweis auf Effektmodifikation nach 52 Wochen durch die ethnische Herkunft und durch das Alter.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (D1680C00001)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert[a] / SE**			**Vergleichstherapie N / Mittelwert[a] / SE**			**Behandlungsunterschied MWD (SE) [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**			**Metformin+Glipizid**			
52 Wochen							
Geschlecht							
männlich	123	-0,50	0,073	132	-0,75	0,070	**0,25 (0,101) [0,05;0,44]**
weiblich	108	-0,71	0,078	85	-0,63	0,088	-0,08 (0,118) [-0,31;0,16]
104 Wochen							
Geschlecht							
männlich	123	-0,34	0,076	132	-0,43	0,073	0,09 (0,106) [-0,12;0,30]
weiblich	108	-0,53	0,081	86	-0,41	0,091	0,12 (0,123) [-0,36;0,12]

a: bzgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Für Männer zeigt sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin, dieser ist allerdings nicht klinisch relevant. Für alle anderen Subgruppen zeigen sich keine klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede hinsichtlich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle und damit liegt jeweils kein fazitrelevanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen vor.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**		
52 Wochen					
Alter					
<65 Jahre	181	34 (18,8)	169	23 (13,6)	1,47 [0,82;2,61]
≥65 Jahre	53	12 (22,6)	50	2 (4,0)	**7,02 [1,49;33,22]**
Ethnische Herkunft					
weiß	204	39 (19,1)	191	18 (9,4)	**2,27 [1,25;4,13]**
asiatisch	30	7 (23,3)	28	7 (25,0)	0,91 [0,27;3,04]
andere	0	0 (0,0)	1	0 (0,0)	nicht berechenbar

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt[a]
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
a: nicht adjustiert, lokale Berechnung KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Hinsichtlich des Alters ergibt sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bei Patienten ≥65 Jahre zuungunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Für weiße Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zuungunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Für asiatische Patienten liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor und für Patienten anderer ethnischer Herkunft kann aufgrund der fehlenden Patienten im Interventionsarm kein Effektschätzer berechnet werden. Insgesamt kann die Effektmodifikation nicht als fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680L00002)

Endpunkt Studie	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …						
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<75/ ≥75 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangs-wert (≤8% / >8%)	BMI (<25 kg/m²/25-<30 kg/m²/ ≥30 kg/m²)	Dauer der Diabetes-erkran-kung	Aus-gangs-wert HOMA
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle[a]							
D1680L00002							
52 Wochen	0,9350	0,0815*	0,1189*	0,7372	0,5424	0,0153**	0,5367
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle[b]							
D1680L00002							
52 Wochen	0,233	0,863	0,951	0,085*	0,753	0,765	0,582

a: Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle ergibt sich nach 52 Wochen ein Beleg der Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung, ein Hinweis auf Effektmodifikation findet sich durch die Variablen Alter und Länder.

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert vor.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert[a] / SE**			**Vergleichstherapie N / Mittelwert[a] / SE**			**Behandlungsunterschied**
D1680C00002	**Metformin+Saxagliptin**			**Metformin+Glimepirid**			**MWD (SE) [95%-KI]**
52 Wochen							
Alter							
<75 Jahre	120	-0,43	0,064	109	-0,51	0,067	0,08 (0,093) [-0,10;0,26]
≥75 Jahre	66	-0,30	0,086	55	-0,66	0,095	**0,36 (0,128) [0,11;0,61]**
Länder							
Griechenland	16	-0,24	0,173	12	-0,29	0,199	0,05 (0,264) [-0,47;0,57]
Frankreich	7	-0,82	0,26	9	-0,67	0,230	-0,15 (0,348) [-0,83;0,53]
Spanien	24	-0,34	0,141	16	-0,23	0,173	-0,11 (0,223) [-0,55;0,33]
Finnland	15	-0,50	0,178	10	-0,51	0,218	0,00 (0,282) [-0,55;0,56]
Ungarn	5	-0,42	0,308	4	-0,94	0,345	0,52 (0,462) [-0,39;1,43]
Italien	9	-0,26	0,230	3	-0,98	0,398	0,72 (0,459) [-0,19;1,62]
Österreich	18	-0,51	0,162	12	-0,46	0,199	-0,05 (0,257) [-0,56;0,45]
UK	11	-0,32	0,208	16	-0,73	0,172	0,40 (0,270) [-0,13;0,94]
Dänemark	7	-0,41	0,260	9	-0,59	0,230	0,19 (0,347) [-0,49;0,87]
Schweden	32	-0,48	0,122	26	-0,68	0,135	0,20 (0,182) [-0,16;0,56]
Norwegen	16	-0,63	0,172	17	-0,81	0,167	0,18 (0,240) [-0,29;0,65]
Deutschland	22	-0,19	0,147	27	-0,35	0,133	0,17 (0,198) [-0,22;0,55]
Mexiko	4	0,84	0,346	3	-1,12	0,403	**1,96 (0,527) [0,92;3,00]**
Dauer der Diabeteserkrankung							
≤1,5 Jahre	11	-0,44	0,210	11	-0,82	0,209	0,39 (0,297) [-0,20;0,97]
>1,5- ≤3 Jahre	17	-0,47	0,169	19	-0,70	0,159	0,23 (0,233) [-0,22;0,69]
>3- <5 Jahre	29	-0,75	0,129	29	-0,35	0,129	**-0,40 (0,182) [-0,76;-0,04]**
≥5- <10 Jahre	62	-0,29	0,088	50	-0,49	0,098	0,20 (0,132) [-0,06;0,46]
≥10 Jahre	67	-0,29	0,085	55	-0,63	0,094	**0,35 (0,126) [0,10;0,60]**

a: bzgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Bezüglich des Alters und der Dauer der Diabeteserkrankung zeigt sich in wenigen Subgruppen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle. Dieser ist jedoch nicht klinisch relevant und stellt damit kein fazitrelevanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen dar. Für mexikanische Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Metformin+Saxagliptin-Behandlungsgruppe, jedoch kann dieses Ergebnis aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsgruppen nur vorsichtig interpretiert werden und wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**
D1680C00002	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glimepirid**		
52 Wochen					
HbA1c-Ausgangswert					
≤8%	149	7 (4,7)	134	8 (6,0)	0,78 [0,27;2,20]
>8%	40	10 (25,0)	35	3 (8,6)	3,56 [0,89;14,18]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Es liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch den HbA1c-Ausgangswert vor, da analog zur Gesamtpopulation beide Subgruppen kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen.

Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle											
D1680C00003 - SP											
52 Wochen	0,2170	0,9053	0,3979	0,0296**	-[c]	-[c]	0,0259**	0,4648	0,6469	-[b]	-[b]
104 Wochen	0,2426	0,5991	0,7089	0,0351**	-[c]	-[c]	0,2698	0,0568*	0,6585	-[b]	-[b]
Behandlungsende	0,0558*	0,3353	0,8255	0,0200**	-[c]	-[c]	0,1933*	0,0644*	0,2511	-[b]	-[b]
D1680C00003 - ZP zVT											
52 Wochen	0,6678	<0,0001**	0,2346	0,2593	0,1449*	-[b]	0,0060**	0,3835	0,2682	0,0056**	-[b]
104 Wochen	0,0259**	0,0164**	0,7154	0,0760*	0,5096	-[b]	0,2361	0,5319	0,8874	0,3157	0,1139*
Behandlungsende	0,2092	<0,0001**	0,1544*	-[b]	0,0199**	-[b]	0,1005*	0,8825	0,5450	0,9926	0,8375

a: Interaktionstest anhand einer Repeated-Measures-Analyse
b: Keine Berechnung eines p-Wertes anhand des Repeated-Measures-Modells möglich
c: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keinen Schätzer aufweist
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

Endpunkt Studie	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …**										
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben											

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

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 die Variablen Geschlecht (nach 104 Wochen), Alter (<65 / ≥65 Jahre; zu allen drei betrachteten Zeitpunkten), HbA1c-Ausgangswert (zu Behandlungsende), Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung (nach 52 Wochen) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen (nach 52 Wochen). Einen Hinweis auf Effektmodifikation gibt es durch die Variablen Alter (<75 / ≥75 Jahre; zu Behandlungsende), Region (nach 104 Wochen), HbA1c-Ausgangswert (nach 52 Wochen), Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung (zu Behandlungsende) und die ethnische Herkunft (nach 104 Wochen).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003 Studienpopulation)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied**
	N	**MW[a]**	**SE**	**N**	**MW[a]**	**SE**	**MWD (SE) [95%-KI]**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), Repeated-Measures							
52 Wochen							
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**			**Placebo+SOC**			
Region							
Nordamerika	2096	-0,18	0,046	2067	0,09	0,046	**-0,26 (0,035) [-0,33;-0,19]**
Lateinamerika	1153	-0,53	0,080	1181	-0,09	0,080	**-0,43 (0,063) [-0,56;-0,31]**
Asien/Pazifik	685	-0,54	0,126	677	-0,18	0,127	**-0,36 (0,070) [-0,50;-0,22]**
Europa	2977	-0,49	0,036	2847	-0,13	0,036	**-0,36 (0,027) [-0,41;-0,31]**
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	2041	-0,48	0,058	1958	-0,05	0,058	**-0,43 (0,038) [-0,51;-0,36]**
2 zusätzliche Risikofaktoren	3954	-	-	3827	-	-	**-**
3 zusätzliche Risikofaktoren	502	-0,37	0,117	576	-0,02	0,117	**-0,35 (0,077) [-0,51;-0,20]**
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]**

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

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied**
	N	**MW[a]**	**SE**	**N**	**MW[a]**	**SE**	**MWD (SE) [95%-KI]**
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: bzgl. 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
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Studienpopulation

52 Wochen

In der Studienpopulation gibt es nach 52 Wochen für alle Subgruppen der Variable Region einen statistisch signifikanten aber nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem und drei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ergibt sich in der Studienpopulation nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor ist der Effekt klinisch relevant, für Patienten mit drei zusätzlichen Risikofaktoren ist der Effekt nicht klinisch relevant. Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren ist keine Berechnung der MWD möglich. Da die statistisch signifikanten Schätzer in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

104 Wochen

Nach 104 Wochen zeigt sich in der Studienpopulation für alle Subgruppen der Variable Region ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied

zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Woche 104 ist in der Studienpopulation für Patienten mit einer Diabeteserkrankung von ≥10- <15 Jahre bei Randomisierung keine Berechnung der MWD möglich. Für die anderen Subgruppenkategorien der Variable Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigt sich ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Behandlungsende

Zu Behandlungsende ergibt sich in der Studienpopulation sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Unterschiede jeweils nicht klinisch relevant sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für alle Subgruppen der Variable Region zeigt sich zu Behandlungsende in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem und drei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ergibt sich zu Behandlungsende in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren ist keine Berechnung der MWD möglich. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation ist zu Behandlungsende für Patienten mit einer Diabeteserkrankung von ≥10- <15 Jahre bei Randomisierung keine Berechnung der MWD möglich. Für die anderen Subgruppenkategorien der Variable Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigt sich ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003 ZP zVT)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied [b]** **MWD (SE)** **[95%-KI]**
	Ausgangswert N / Mittelwert (SD)		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**Ausgangswert N / Mittelwert (SD)**		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), Repeated-Measures											
52 Wochen											
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**					**Metformin+Placebo+SOC+SU**					
Alter											
<65 Jahre	298	7,52 (1,343)	260	7,06 (1,196)	-0,53 (0,069)	16	8,36 (1,577)	13	8,49 (1,803)	0,34 (0,281)	**-0,87 (0,289) [-1,44;-0,30]**
≥65 Jahre	257	7,32 (1,123)	231	6,83 (0,948)	-0,44 (0,056)	8	8,73 (1,930)	7	7,31 (0,819)	-0,82 (0,318)	0,38 (0,323) [-0,26;1,01]
HbA1c-Ausgangswert											
≤7,5%	388	6,79 (0,420)	350	6,60 (0,718)	-0,20 (0,042)	8	7,04 (0,334)	6	7,22 (0,739)	0,29 (0,308)	-0,49 (0,311) [-1,10;0,12]
>7,5%	167	8,91 (1,282)	141	7,84 (1,335)	-1,13 (0,123)	16	9,20 (1,600)	14	8,45 (1,760)	-0,72 (0,342)	-0,42 (0,358) [-1,12;0,29]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied [b]** **MWD (SE)** **[95%-KI]**
	Ausgangswert N / Mittelwert (SD)		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**Ausgangswert N / Mittelwert (SD)**		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung											
1 zusätzlicher Risikofaktor	189	7,57 (1,416)	166	6,96 (1,132)	-0,56 (0,074)	6	8,58 (1,320)	5	9,26 (2,396)	1,00 (0,425	**-1,56 (0,431) [-2,41;-0,71]**
2 zusätzliche Risikofaktoren	299	7,29 (1,100)	270	6,91 (1,055)	-0,40 (0,061)	14	8,38 (1,816)	13	7,62 (1,136)	-0,35 (0,265	-0,05 (0,272) [-0,58;0,49]
3 zusätzliche Risikofaktoren	39	7,73 (1,278)	34	7,22 (1,033)	-0,71 (0,211)	4	8,68 (2,012)	2	8,15 (1,061)	-0,72 (0,704	0,01 (0,747) [-1,49;1,50]
Medikamente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen											
Ja	542	7,39 (1,195)	482	6,94 (1,075)	-0,47 (0,046)	23	8,55 (1,667)	19	8,11 (1,650)	-0,09 (0,218)	-0,39 (0,223) [-0,83;0,05]
Nein	13	9,19 (2,029)	9	7,68 (1,693)	-1,48 (0,438)	1	6,80	1	7,50	-0,85 (1,288)	-0,63 (1,324) [-3,43;2,18]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied [b]** **MWD (SE)** **[95%-KI]**
	Ausgangswert N / Mittelwert (SD)		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**Ausgangswert N / Mittelwert (SD)**		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	
104 Wochen											
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**					**Metformin+Placebo+SOC+SU**					
Geschlecht											
männlich	375	7,45 (1,250)	299	7,07 (1,200)	-0,33 (0,056)	19	8,51 (1,759)	12	7,65 (1,156)	-0,66 (0,252)	0,32 (0,257) [-0,18;0,83]
weiblich	180	7,40 (1,250)	140	7,00 (1,257)	-0,48 (0,085)	5	8,38 (1,446)	5	8,00 (2,148)	0,03 (0,468)	-0,51 (0,476) [-1,45;0,42]
Alter											
<65 Jahre	298	7,52 (1,343)	229	7,21 (1,395)	-0,36 (0,070)	16	8,36 (1,577)	11	8,26 (1,494)	0,08 (0,294)	-0,44 (0,302) [-1,03;0,15]
≥65 Jahre	257	7,32 (1,123)	210	6,88 (0,962)	-0,42 (0,057)	8	8,73 (1,930)	6	6,82 (0,794)	-1,44 (0,332)	**1,03 (0,337) [0,36;1,69]**

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied [b]** **MWD (SE)** **[95%-KI]**
	Ausgangswert N / Mittelwert (SD)		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**Ausgangswert N / Mittelwert (SD)**		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	
Region											
Nordamerika	129	7,24 (1,003)	95	6,98 (1,085)	-0,17 (0,105)	8	8,34 (1,702)	5	8,28 (1,862)	-0,01 (0,444)	-0,16 (0,452) [-1,05;0,73]
Südamerika	128	7,79 (1,616)	99	7,23 (1,470)	-0,50 (0,110)	8	8,81 (2,007)	5	6,90 (0,822)	-1,38 (0462)	0,88 (0,473) [-0,05;1,82]
Asien und Pazifik	-	-	-	-	-	13	7,35 (1,251)	10	7,55 (1,831)	0,20 (0,269)	-
Europa	285	7,36 (1,128)	239	7,02 (1,176)	-0,39 (0,056)	8	8,29 (1,429)	7	7,73 (1,176)	-0,39 (0,056)	-0,12 (0,327) [-0,76;0,52]
Ethnische Herkunft											
weiß	438	7,34 (1,113)	345	6,98 (1,145)	-0,33 (0,049)	16	7,96 (1,062)	11	7,25 (0,766)	-0,51 (0,258)	0,17 (0,263) [-0,34;0,69]
schwarz oder afro-amerikanisch	16	7,69 (1,524)	12	7,23 (1,722)	-0,77 (0,421)	-	-	-	-	-	-
asiatisch	16	7,39 (1,089)	13	7,55 (1,654)	-0,11 (0,491)	-	-	-	-	-	-
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1	9,20 (-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied [b]** **MWD (SE)** **[95%-KI]**
	Ausgangswert N / Mittelwert (SD)		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**Ausgangswert N / Mittelwert (SD)**		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	5	7,58 (0,753	5	6,94 (0,654)	-	1	10,80 (-)	1	11,50 (-)	-	-
multiethnisch	77	7,92 (1,767)	62	7,33 (1,396)	-0,60 (0,145)	7	9,33 (2,326)	5	8,10 (1,608)	-0,75 (0,503)	0,15 (0,523) [-0,88;1,19]
andere	2	5,95 (0,495)	2	6,20 (0,707)	0,25 (0,144)	-	-	-	-	-	-
Behandlungsende											
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**					**Metformin+Placebo+SOC+SU**					
Alter											
<65 Jahre	298	7,52 (1,343)	228	7,22 (1,398)	-0,34 (0,070)	16	8,36 (1,577)	11	8,15 (1,651)	-0,03 (0,294)	-0,31 (0,302) [-0,90;0,28]
≥65 Jahre	257	7,32 (1,123)	215	6,91 (1,044)	-0,39 (0,057)	8	8,73 (1,930)	6	6,72 (0,999)	-1,54 (0,332)	**1,15 (0,338) [0,49;1,81]**

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied [b]** **MWD (SE)** **[95%-KI]**
	Ausgangswert N / Mittelwert (SD)		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**Ausgangswert N / Mittelwert (SD)**		**Endwert N / Mittelwert (SD)**		**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	
Alter											
<75 Jahre	500	7,47 (1,280)	395	7,09 (1,274)	-0,37 (0,050)	21	8,58 (1,761)	15	7,81 (1,613)	-0,45 (0,247)	0,07 (0,252) [-0,42;0,57]
≥75 Jahre	55	7,08 (0,852)	48	6,92 (1,000)	-0,26 (0,104)	3	7,77 (0,404)	2	6,45 (0,778)	-1,31 (0,460)	**1,05 (0,476)** **[0,10;1,99]**
HbA1c-Ausgangswert											
≤7,5%	388	6,79 (0,420)	315	6,66 (0,817)	-0,12 (0,043)	8	7,04 (0,334)	4	7,55 (1,240)	0,57 (0,346)	**-0,69 (0,349)** **[-1,38;-0,01]**
>7,5%	167	8,91 (1,282)	128	8,07 (1,537)	-0,91 (0,125)	16	9,20 (1,600)	13	7,68 (1,722)	-1,45 (0,348)	0,53 (0,365) [-0,18;1,25]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung											
1 zusätzlicher Risikofaktor	189	7,57 (1,416)	153	7,08 (1,287)	-0,44 (0,076)	6	8,58 (1,320)	3	8,73 (2,702)	-0,04 (0,485)	-0,40 (0,490) [-1,36;0,57]
2 zusätzliche Risikofaktoren	299	7,29 (1,100)	242	7,03 (1,200)	-0,30 (0,063)	14	8,38 (1,816)	12	7,17 (1,004)	-0,87 (0,271)	**0,57 (0,278)** **[0,02;1,12]**
3 zusätzliche Risikofaktoren	39	7,73 (1,278)	28	7,52 (1,411)	-0,35 (0,221)	4	8,68 (2,012)	2	8,90 (2,263)	0,03 (0,704)	-0,38 (0,751) [-1,89;1,12]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied [b]** **MWD (SE)** **[95%-KI]**
	Ausgangswert N / Mittelwert (SD)	**Endwert N / Mittelwert (SD)**	**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	**Ausgangswert N / Mittelwert (SD)**	**Endwert N / Mittelwert (SD)**	**Veränderung (in %) Mittelwert[a] (SE)**	

a: adjustierter Mittelwert

b: ANCOVA-Modell, Behandlungsunterschied=Vergleichstherapie-Zu bewertendes Arzneimittel

ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die jährlichen Visiten (1 Jahr=360 Tage, 2 Jahre=720 Tage) hatten ein Zeitfenster von ±180 Tagen. Falls mehr als eine Visite in diesem Zeitraum stattfand, wurde der nächste Wert an der geplanten Visite unter Behandlung herangezogen. Falls ein Patient mehr als einen Wert zum Behandlungsende hatte, wurde der letzte Wert unter Behandlung herangezogen (Closest On-Treatment Value to the Scheduled Study Day).

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

ZP zVT

52 Wochen

Für jüngere Patienten (<65 Jahre) gibt es einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC, für ältere Patienten (≥65 Jahre) zeigt sich dieser Effekt nicht. Es wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den HbA1c-Ausgangswert zeigt sich für keine der Subgruppenausprägungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Bezüglich der Anzahl an Risikofaktoren bei Randomisierung zeigen Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor eine statistisch signifikant und klinisch relevant bessere Blutzuckersenkung in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe. Für die beiden anderen Subgruppenausprägungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Für die Variable Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen zeigt sich für keine der Subgruppenausprägungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

104 Wochen

Weder für Männer noch für Frauen zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede bezüglich der HbA1c-Senkung. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für ältere Patienten (≥65 Jahre) gibt es einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC, für jüngere Patienten (<65 Jahre) zeigt sich dieser Effekt nicht. Es wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Region zeigt sich für keine der Subgruppenausprägungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, sofern der Gruppenunterschied berechenbar war. Die Effektmodifikation ist damit nicht fazitrelevant.

Für die ethnische Herkunft zeigt sich für keine der Subgruppenausprägungen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, sofern der Gruppenunterschied berechenbar war. Die Effektmodifikation ist damit nicht fazitrelevant.

Behandlungsende

Für ältere Patienten (≥65 Jahre) gibt es einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC, für jüngere

Patienten (<65 Jahre) zeigt sich dieser Effekt nicht. Es wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für ältere Patienten (≥75 Jahre) gibt es einen statistisch signifikanten jedoch nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC, für jüngere Patienten (<75 Jahre) zeigt sich dieser Effekt nicht. Es wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von ≤7,5% zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem höheren HbA1c-Ausgangswert (>7,5%) zeigt sich dieser Effekt nicht. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Anzahl an Risikofaktoren bei Randomisierung gibt es bei Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten der anderen beiden Subgruppenausprägungen gibt es keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

4.3.1.3.2.3.2 Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Länder-effekt**	**HbA1c-Ausgangs-wert (≤7%/ >7%)**	**Frauen nach Alter (≤50 Jahre/ >50 Jahre)**	**Ethnische Herkunft**
Patientenberichtete Hypoglykämien						
D1680C00001						
52 Wochen	0,41[b]	0,63[b]	1,000	0,849	1,000	0,628
104 Wochen	0,46[b]	0,45[b]	0,999	0,865	0,606	0,864
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien						
D1680C00001						
52 Wochen	1,000	0,998	1,000	0,997	0,998	-[c]
104 Wochen	1,000	0,999	1,000	0,997	0,998	-[c]
Schwere Hypoglykämien						
D1680C00001						
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
104 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangs-wert (≤7%/ >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre/ >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Leichte Hypoglykämien						
D1680C00001						
52 Wochen	0,4192	0,5739	1,000	0,8486	0,9999	0,6280
104 Wochen	0,4639	0,4331	0,9994	0,8652	0,6064	0,8642

a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm
b: lokale Berechnung, nicht adjustiert
c: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da keine Ereignisse in einer der Subgruppen auftreten
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Patientenberichtete Hypoglykämien / Bestätigte Hypoglykämien / Schwere Hypoglykämien / Leichte Hypoglykämien

Für die Endpunkte patientenberichtete Hypoglykämien, bestätigte symptomatische Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien und leichte Hypoglykämien liegen in der Studie D1680C00001 keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680L00002)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …						
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangswert (≤8%/>8%)	BMI (<25 kg/m² / 25-<30 kg/m²/ ≥30 kg/m²)	Dauer der Diabetes-erkran-kung	Aus-gangs-wert HOMA
Patientenberichtete Hypoglykämien							
D1680L00002							
52 Wochen	0,343	0,471	0,947	0,489	0,927	0,733	0,898
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien							
D1680L00002							
52 Wochen	0,971	0,975	1,000	0,981	0,998	1,000	0,976
Schwere Hypoglykämien							
D1680L00002							
52 Wochen	-[b]	-[b]	1,000	-[b]	1,000	1,000	-[b]

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …						
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangswert (≤8%/>8%)	BMI (<25 kg/m² / 25-<30 kg/m²/ ≥30 kg/m²)	Dauer der Diabetes-erkran-kung	Aus-gangs-wert HOMA
Leichte Hypoglykämien							
D1680L00002							
52 Wochen	0,343	0,471	0,947	0,489	0,927	0,733	0,898

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in einer der Subgruppen auftreten
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment

Patientenberichtete Hypoglykämien/Bestätigte Hypoglykämien/ Schwere Hypoglykämien/Leichte Hypoglykämien

Für die Endpunkte patientenberichtete Hypoglykämien, bestätigte symptomatische Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien und leichte Hypoglykämien liegen in der Studie D1680L00002 keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
Patientenberichtete Hypoglykämien											
D1680C00003 - SP	0,918	0,310	0,571	0,709	0,009**	0,326	0,437	0,609	0,674	0,760	0,965
D1680C00003 - ZP zVT	-[b]	0,977	-[c]	0,827	0,137*	0,718	1,000	0,981	-[b]	-[c]	0,995
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien											
D1680C00003 - SP											
52 Wochen	0,032**	0,658	0,508	0,581	0,001**	0,792	0,540	0,274	0,896	0,963	0,448
104 Wochen	0,010**	0,894	0,813	0,933	0,009**	0,692	0,142*	0,216	0,959	0,564	0,441
Behandlungsende	0,011**	0,906	0,929	0,915	0,011**	0,722	0,087*	0,189*	0,887	0,905	0,567
D1680C00003 - ZP zVT											
52 Wochen	1,000	0,998	-[c]	1,000	0,996	1,000	1,000	1,000	-[b]	-[c]	-[c]
104 Wochen	0,999	0,999	-[c]	1,000	0,996	0,999	1,000	1,000	-[b]	-[c]	1,000
Behandlungsende	0,999	0,999	-[c]	1,000	0,996	0,999	1,000	1,000	-[c]	-[c]	1,000

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
Schwere Hypoglykämien											
D1680C00003 – SP	0,407	0,917	0,081*	0,255	0,151*	0,010**	0,266	0,625	0,500	0,459	0,982
D1680C00003 - ZP zVT	-[c]	-[c]	-[c]	1,000	-[c]	0,998	1,000	-[c]	-[b]	-[c]	-[c]
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	0,975	0,978	-[c]	0,514	0,143*	0,563	0,999	0,957	-[b]	-[c]	1,000
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	-[c]	-[c]	-[c]	1,000	0,996	0,996	-[c]	1,000	-[c]	-[c]	-[c]

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keine Patienten aufweist
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:

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Patientenberichtete Hypoglykämien

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

In der ZP zVT liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert vor.

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.

Für die ZP zVT liegen weder Belege noch Hinweise auf eine Effektmodifikation vor.

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%).

Bezüglich der schweren Hypoglykämien gibt es in der ZP zVT keine Hinweise oder Belege auf eine Effektmodifikation.

Leichte Hypoglykämien

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%).

In der ZP zVT gibt es Hinweise auf Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert.

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.

Hinsichtlich anderer Hypoglykämien gibt es keinerlei Belege oder Hinweise auf das Vorhandensein einer Effektmodifikation in der ZP zVT.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel** **N / n (%)**		**Vergleichstherapie** **N / n (%)**		**Behandlungseffekt** **OR** **[95%-KI]**
Patientenberichtete Hypoglykämien					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3854	622 (16,1)	3802	484 (12,7)	**1,32 [1,16;1,50]**
>7,5%	4275	817 (19,1)	4268	781 (18,3)	1,05 [0,95;1,18]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+SOC+SU**		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	388	8 (2,1)	8	1 (12,5)	0,15 [0,02;1,34][a]
>7,5%	167	15 (9,0)	16	1 (6,3)	1,48 [0,18;12,0][a]
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]
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]**

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

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Vergleichstherapie N / n (%)**		**Behandlungseffekt OR [95%-KI]**
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	6494	138 (2,1)	6465	128 (2,0)	1,07 [0,84;1,37]
Multiple Risikofaktoren	1786	40 (2,2)	1747	16 (0,9)	**2,48 [1,38;4,44]**
Leichte Hypoglykämien					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	3854	562 (14,6)	3802	446 (11,7)	**1,28 [1,12;1,47]**
>7,5%	4275	757 (17,7)	4268	711 (16,7)	1,08 [0,96;1,20]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+SOC+SU**		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	388	7 (1.8)	8	1 (12,5)	0,13 [0,01;1,19][a]
>7,5%	167	13 (7.8)	16	1 (6,3)	1,27 [0,15;10,36][a]
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]

a: nicht adjustiert; lokale Berechnung

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Patientenberichtete Hypoglykämien

In der Studienpopulation zeigt sich für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die ZP zVT zeigt sich wiederum kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in den Subgruppen des HbA1c-Ausgangswertes und lässt somit eine Änderung der Gesamtaussage für diesen Endpunkt nicht zu.

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.

In der ZP zVT zeigt sich keine fazitrelevante Interaktion für leichte Hypoglykämien, da beide Subgruppen nach dem HbA1c-Ausgangswert keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigen.

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 4-86: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich/ weiblich)[a]	Alter (<65/ ≥65 Jahre	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangs-wert (≤7%/ >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre/ >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben						
D1680C00001						
52 Wochen	0,055*	0,688	0,373	-[b]	0,284	0,113*
104 Wochen	0,112*	0,786	0,244	-[b]	0,434	0,145*

a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keine Patienten aufweist
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Hinweise auf Effektmodifikation liegen für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien durch das Geschlecht und die ethnische Herkunft nach 52 Wochen und nach 104 Wochen vor.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben					
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**		
52 Wochen					
Geschlecht					
männlich	65	52 (80,0)	73	38 (52,1)	**3,68 [1,72;7,89]**
weiblich	66	42 (63,6)	43	25 (58,1)	1,26 [0,57;2,77]
Ethnische Herkunft					
weiß	109	79 (72,5)	92	56 (60,9)	1,69 [0,94;3,06]
asiatisch	22	15 (68,2)	24	7 (29,2)	**5,20 [1,48;18,29]**
andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	nicht berechenbar
104 Wochen					
Geschlecht					
männlich	65	52 (80,0)	73	38 (52,1)	**3,68 [1,72;7,89]**
weiblich	66	42 (63,6)	43	23 (53,5)	1,52 [0,70;3,32]
Ethnische Herkunft					
weiß	109	79 (72,5)	92	54 (58,7)	**1,85 [1,03;3,35]**
asiatisch	22	15 (68,2)	24	7 (29,2)	**5,20 [1,48;18,29]**
andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	nicht berechenbar

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Nach 52 Wochen zeigt sich bei den Männern analog zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Für die Frauen ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant, jedoch zeigt der Effektschätzer in die gleiche Richtung.

Diese quantitative Interaktion wird als nicht fazitrelevant erachtet. Gleiches gilt für die Ergebnisse nach 104 Wochen.

Auch für die ethnische Herkunft kann nur für asiatische Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil analog zur Gesamtpopulation gezeigt werden. Da aber der Effektschätzer der weißen Patienten in die gleiche Richtung zeigt, wird hier ebenfalls von einer nicht fazitrelevanten quantitativen Interaktion ausgegangen. Dies wird auch durch die Ergebnisse nach 104 Wochen gestützt, bei denen beide Subgruppen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten Metformin+Saxagliptin zeigen.

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680L00002)

Endpunkt Studie	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …**						
	Geschlecht (männlich /weiblich)	**Alter (<75 / ≥75 Jahre)**	**Länder-effekt**	**HbA1c-Ausgangswert (≤8% />8%)**	**BMI (<25 kg/m²/25-<30 kg/m²/ ≥30 kg/m²)**	**Dauer der Diabetes-erkrankung**	**Ausgangs-wert HOMA**
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben							
D1680L00002							
52 Wochen	0,966	0,976	1,000	0,977	0,998	0,999	0,977

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Es gibt keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.

Tabelle 4-89: 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 Herzin-suffizienz**	**Medika-mente gegen Herzin-suffizienz**	**Ethnische Herkunft**
Anteil der 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
Behandlungs-ende	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	0,974	0,969	0,216	0,993	0,933	0,999	0,981	-[b]	-[b]	0,992
104 Wochen	0,324	0,970	0,294	0,867	0,349	0,894	0,712	-[b]	-[b]	0,989
Behandlungs-ende	0,369	0,969	0,513	0,919	0,497	0,980	0,688	-[b]	-[b]	0,988
LOCF	0,351	0,967	0,447	0,998	0,439	0,892	0,747	-[b]	-[b]	0,966

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keine Patienten aufweist
* 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

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 Herzin-suffizienz**	**Medika-mente gegen Herzin-suffizienz**	**Ethnische Herkunft**
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben										

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

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).

Die ZP zVT zeigt zu keinem Zeitpunkt und der LOCF-Auswertung einen Beleg oder Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c-Ausgangswert <7,5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für (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, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Studienpopulation

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 für weibliche und männliche Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Außerdem ergibt sich in der Studienpopulation zu Woche 52 für Patienten <65 Jahre und für Patienten ≥65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von

Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 52 für alle Subgruppen der Variable Region statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Woche 104 zeigen in der Studienpopulation Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Patienten mit multiplen Risikofaktoren einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Medikamenten gegen kardiovaskuläre Erkrankungen zeigt sich zu Woche 104 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für die Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten ohne Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Behandlungsende sowohl für Patienten <65 Jahre als auch für Patienten ≥65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Behandlungsende für alle Subgruppen der Variable Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Unter Verwendung der LOCF-Methode ergibt sich in der Studienpopulation für Patienten <65 Jahre und für Patienten ≥65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.4 Stationäre Behandlungen – RCT

Tabelle 4-91: 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	-[c]	0,538
D1680C00003 - ZP zVT	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[b]	-[c]	-[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	-[c]	0,099*
D1680C00003 - ZP zVT	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[b]	-[c]	-[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	-[c]	0,393
D1680C00003 - ZP zVT	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[b]	-[c]	-[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*	-[c]	0,811
D1680C00003 - ZP zVT	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[b]	-[c]	-[c]

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
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	0,976	0,263	0,981	0,316	0,754	0,979	0,417	0,683	-[b]	-[d]	0,987
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	-[b]	0,620	-[b]	0,662	0,330	-[b]	0,800	0,858	-[b]	-[b]	0,266
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	-[b]	0,644	-[b]	0,438	0,220	-[b]	0,563	0,814	-[b]	-[b]	0,031**

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 pro Ereignis wurde eine ANOVA mit jeweiligem Interaktionsterm verwendet.

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

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

d: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine Gruppe keine Ereignisse aufweist

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**

* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)

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

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für die Studienpopulation zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen (sofern das HR berechenbar war).

Für die ZP zVT war keine Berechnung der Interaktion möglich, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen auftraten.

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung. Des Weiteren ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre), die Region, den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und die ethnische Herkunft.

Für die ZP zVT war wiederum keine Berechnung der Interaktions-p-Werte möglich, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen auftraten.

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation

In der Studienpopulation zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Für die ZP zVT konnte auch hier keine Interaktion berechnet werden, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen auftraten.

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Hypoglykämien

Für die Studienpopulation ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung und es zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen Region und vorhergehende Herzinsuffizienz.

Für die ZP zVT konnte jeweils keine Interaktion berechnet werden, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Subgruppen auftraten.

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 gibt es keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation.

Dauer der stationären Behandlung pro Patient

Für die Studienpopulation ergeben sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

In der ZP zVT gibt es keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation.

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 gibt es einen Beleg für Effektmodifikation durch die ethnische Herkunft.

Tabelle 4-92: 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 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 4-93: 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 4-94: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied[a]**
	N[b]	**N[c]**	**Dauer (Tage) MW (SD)**	**N[b]**	**N[c]**	**Dauer (Tage) MW (SD)**	**MWD (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]
D1680C00003 - ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+ SOC**			**Metformin+Placebo+SOC+ SU**			
Ethnische Herkunft							
weiß	167	155	6,6 (6,51)	14	12	4,5 (1,93)	**2,10 (0,764)** **[0,60;3,60]** SMD [95%-KI]: 0,33 [-0,26;0,92]
schwarz oder afro-amerikanisch	4	4	4,0 (3,37)	0	0	-	-

Endpunkt Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied[a]**
	N[b]	**N[c]**	**Dauer (Tage) MW (SD)**	**N[b]**	**N[c]**	**Dauer (Tage) MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
asiatisch	3	3	3,3 (2,52)	0	0	-	-
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1	1	6,0 (0,0)	0	0	-	-
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0	0	-	0	0	-	-
multiethnisch	10	7	11,9 (6,96)	2	2	2,5 (0,71)	**9,40 (2,678) [4,15;14,65]** SMD [95%-KI]: 1,30 [-0,47;3,06]
andere	0	0	-	0	0	-	-

a: lokale Berechnung; nicht adjustiert

b: Gesamtzahl an Patienten

c: Anzahl an Patienten, auf der die Berechnung der Dauer basiert

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

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.

In der ZP zVT gibt es statistisch signifikante jedoch nicht klinisch relevante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC bei weißen

Patienten und Patienten multiethnischer Herkunft. Für alle anderen Subgruppenausprägungen ist kein Effekt berechenbar. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.5 Weitere Folgekomplikationen – RCT

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für weitere Folgekomplikationen (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich /weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Alter (<75/ ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Zeit bis zur ersten Amputation											
D1680C00003 - SP	0,518	0,947	0,616	0,138*	0,991	0,730	0,132*	0,107*	0,738	-[b]	0,279
D1680C00003 - ZP zVT	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation											
D1680C00003 - SP	0,186*	0,324	0,683	0,425	0,728	0,963	0,238	0,861	0,869	-[b]	0,180*
D1680C00003 - ZP zVT	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis											
D1680C00003 - SP	0,523	0,036**	0,330	0,699	0,453	0,253	0,375	0,820	0,389	0,770	0,820
D1680C00003 - ZP zVT	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Zeit bis zur ersten chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation											
D1680C00003 - SP	0,459	0,208	0,481	0,059*	0,144*	0,370	0,425	0,226	0,888	-[b]	0,871
D1680C00003 - ZP zVT	-[b]	0,724	0,903	0,048**	0,526	0,479	0,018**	0,271	-[d]	-[b]	0,901

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich /weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut											
D1680C00003 - SP	0,950	0,143*	-[b]	0,063*	0,345	0,970	0,438	0,662	0,337	-[b]	0,740
D1680C00003 - ZP zVT	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[d]	-[b]	-[b]
Zeit bis zur ersten Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert											
D1680C00003 - SP	0,893	0,066*	0,100*	0,914	0,068*	0,921	0,423	0,002**	0,160*	0,267	0,395
D1680C00003 - ZP zVT	-[b]	0,910	-[b]	0,092*	0,364	0,547	0,895	0,111*	-[e]	-[b]	-[b]
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten											
D1680C00003 - SP											
52 Wochen	0,2919	0,3263	-[c]	0,7946	0,5350	0,4850	0,3387	0,0176**	0,3362	-[c]	0,7248
104 Wochen	0,2328	0,6083	-[c]	0,0418**	0,4206	0,2523	0,6446	0,0103**	0,4688	-[c]	0,3190
Behandlungsende	0,1843*	0,8553	-[c]	0,0129**	0,3704	0,9816	0,3272	0,0037**	0,8695	-[c]	0,0286**

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich /weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
D1680C00003 - ZP zVT											
52 Wochen	0,6193	0,7388	0,4921	0,7157	0,6636	0,9188	0,9810	0,7406	-[c]	0,7057	0,2413
104 Wochen	0,0136**	0,0053**	0,0506*	<0,0001**	0,2790	0,0012**	0,2164	<0,0001**	-[c]	-[c]	<0,0001**
Behandlungsende	0,0012**	0,0137**	0,0901*	<0,0001**	0,0174**	<0,0001**	0,4171	<0,0001**	-[c]	-[c]	<0,0001**
Anteil an Patienten mit erheblicher Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert											
D1680C00003 - SP											
Normo- zu Mikroalbuminurie											
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

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**
Normo- zu Makroalbuminurie											
52 Wochen	0,914	0,299	0,676	0,203	0,918	0,375	0,164*	0,992	0,266	-[d]	0,982
104 Wochen	0,187*	0,237	0,180*	0,115*	0,916	0,895	0,907	0,885	0,618	0,572	0,740
Behandlungsende	0,819	0,372	0,135*	0,053*	0,255	0,349	0,535	0,834	0,822	0,969	0,525
Mikro- zu Normoalbuminurie											
52 Wochen	0,591	0,102*	0,795	0,250	0,089*	0,191*	0,703	0,875	0,797	0,283	0,602
104 Wochen	0,439	0,376	0,274	0,296	0,710	0,689	0,209	0,032**	0,598	0,572	0,328
Behandlungsende	0,473	0,212	0,248	0,253	0,660	0,565	0,202	0,438	0,944	0,635	0,122*
Mikro- zu Makroalbuminurie											
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

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich /weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
Makro- zu Normoalbuminurie											
52 Wochen	0,375	0,880	0,217	0,782	0,325	0,723	0,235	0,587	0,600	-[d]	0,988
104 Wochen	0,190*	0,627	0,290	0,705	0,208	0,455	0,525	0,726	0,801	-[d]	0,951
Behandlungsende	0,503	0,344	0,205	0,920	0,862	0,121*	0,812	0,568	0,774	-[d]	0,993
Makro- zu Mikroalbuminurie											
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-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
D1680C00003 - ZP zVT											
Normo- zu Mikroalbuminurie											
52 Wochen	0.976	0,979	0,984	0,995	0,972	0,967	1,000	1,000	-[e]	-[d]	0,997
104 Wochen	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	-[e]	-[e]	0,999
Behandlungsende	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	-[e]	-[e]	0,999
Normo- zu Makroalbuminurie											
52 Wochen	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[e]	-[d]	-[d]
104 Wochen	0,999	1,000	-[d]	-[d]	0,998	0,996	1,000	1,000	-[e]	-[e]	-[d]
Behandlungsende	0,999	1,000	-[d]	-[d]	0,998	0,999	-[d]	1,000	-[e]	-[e]	-[d]
Mikro- zu Normoalbuminurie											
52 Wochen	0,976	0,977	0,983	0,997	-[e]	0,977	0,974	0,999	-[e]	-[e]	0,976
104 Wochen	0,946	0,973	0,984	0,996	-[e]	0,655	0,973	0,999	-[e]	-[e]	0,976
Behandlungsende	0,978	0,975	0,981	0,997	-[e]	0,977	0,975	0,999	-[e]	-[e]	0,976

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich /weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
Mikro- zu Makroalbuminurie											
52 Wochen	0,999	1,000	0,998	0,999	-[e]	0,999	0,998	1,000	-[e]	-[e]	-[d]
104 Wochen	0,975	0,973	0,983	0,996	-[e]	0,977	0,972	1,000	-[e]	-[e]	-[d]
Behandlungsende	0,975	0,973	0,983	0,997	-[e]	0,977	0,967	1,000	-[e]	-[e]	-[d]
Makro- zu Normoalbuminurie											
52 Wochen	0,998	-[e]	-[e]	-[e]	1,000	-[d]	-[e]	-[d]	-[e]	-[e]	-[d]
104 Wochen	-[d]	-[e]	-[e]	-[d]	-[d]	-[d]	-[e]	-[d]	-[e]	-[e]	-[d]
Behandlungsende	-[d]	-[e]	-[e]	-[d]	-[d]	-[d]	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	
Makro- zu Mikroalbuminurie											
52 Wochen	0,998	-[e]	-[e]	0,998	0,999	0,998	-[e]	0,999	-[e]	-[e]	0,992
104 Wochen	0,999	-[e]	-[e]	0,996	0,999	0,998	-[e]	-[d]	-[e]	-[e]	0,956
Behandlungsende	0,999	-[e]	-[e]	0,998	1,000	0,998	-[e]	-[d]	-[e]	-[e]	0,992

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**

a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Modell (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm für die Endpunkte Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronischen 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-Measures-Modell berechnet. Für alle anderen Endpunkte: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm.

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

c: Keine Berechnung eines p-Wertes anhand des Repeated-Measures-Modells möglich

d: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist

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

* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)

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

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Normoalbuminurie: Albuminurie <3,4 mg/mmol

Mikroalbuminurie: Albuminurie ≥3,4 - ≤33,9 mg/mmol

Makroalbuminurie: Albuminurie >33,9 mg/mmol

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.

Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation

Für die Studienpopulation zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht und die ethnische Herkunft.

Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre).

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%).

In der ZP zVT gibt es Belege für Effektmodifikation durch die Region und die Anzahl an Risikofaktoren bei Randomisierung.

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.

Zeit bis zur ersten Insulinbehandlung ≥3 Monate

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung. Des Weiteren ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre und <75 Jahre bzw. ≥75 Jahre), den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und die Variable vorhergehende Herzinsuffizienz.

Hinsichtlich der Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert, gibt es in der ZP zVT Hinweise auf Effektmodifikation durch die Region und die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung.

Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 104 und zu Behandlungsende einen Beleg für Effektmodifikationen durch die Region. Außerdem ergeben sich zu den drei Beobachtungszeitpunkten (52 Wochen, 104 Wochen und Behandlungsende) Belege für Effektmodifikationen durch die Dauer der Diabeteserkrankungen bei Randomisierung. Des Weiteren zeigt sich zu Behandlungsende ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die ethnische Herkunft.

Zu Behandlungsende liegt für die Studienpopulation ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor.

In der ZP zVT gibt es nach 104 Wochen Belege für Effektmodifikation durch die Variablen Geschlecht, Alter (<65 / ≥65 Jahre), Region, kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung, Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung und ethnische Herkunft. Einen Hinweis auf Effektmodifikation gibt es nach 104 Wochen durch das Alter (<75 / ≥75 Jahre). Zu Behandlungsende gibt es Belege für Effektmodifikation durch das Geschlecht, Alter (<65 / ≥65 Jahre), Region, HbA1c-Ausgangswert, kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung, Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung und ethnische Herkunft. Einen Hinweis auf Effektmodifikation gibt es zu Behandlungsende durch das Alter (<75 / ≥75 Jahre).

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 auf eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%).

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.

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.

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.

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.

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).

In der ZP zVT gibt es keine Anhaltspunkte für Effektmodifikation bezüglich der Endpunkte Veränderung der Albuminurie, sofern die Interaktions-p-Werte berechenbar waren.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen 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]**
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]
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]

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]**
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]
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**			**Metformin+Placebo+ SOC+SU**			
Region							
Nordamerika	129	4 (3,1)	1,57	8	3 (37,5)	22,20	**0,07 [0,01;0,38]**
Lateinamerika	129	8 (6,2)	3,03	8	1 (12,5)	6,30	0,47 [0,09;8,79]
Asien/Pazifik	13	2 (15,4)	8,79	0	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
Europa	292	12 (4,1)	1,96	8	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungseffekt[c]**
	N	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**N**	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**HR [95%-KI]**
Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomisierung							
1 zusätzlicher Risikofaktor	192	7 (3,6)	1,73	6	1 (16,7)	8,62	0,21 [0,04;3,85]
2 zusätzliche Risikofaktoren	303	18 (5,9)	2,95	14	1 (7,1)	3,29	0,80 [0,16;14,40]
3 zusätzliche Risikofaktoren	39	0 (0,0)	0,00	4	2 (50,0)	34,88	nicht berechenbar
Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut							
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**			**Placebo+SOC**			
Alter							
<65 Jahre	3990	22 (0,6)	0,27	3941	18 (0,5)	0,23	1,21 [0,65;2,28]
≥65 Jahre	4290	10 (0,2)	0,12	4271	3 (0,1)	0,03	**3,35 [1,03;14,96]**
Region							
Nordamerika	2635	3 (0,1)	0,06	2631	8 (0,3)	0,16	0,38 [0,08;1,31]
Lateinamerika	1348	7 (0,5)	0,26	1363	5 (0,4)	0,18	1,45 [0,46;4,89]
Asien/Pazifik	785	4 (0,5)	0,29	768	1 (0,1)	0,07	4,09 [0,60;79,92]
Europa	3512	18 (0,5)	0,25	3450	7 (0,2)	0,10	**2,57 [1,12;6,61]**
Zeit bis zur ersten Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert							
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**			**Placebo+SOC**			
Alter							
<65 Jahre	2309	180 (7,8)	4,03	2278	298 (13,1)	6,98	**0,57 [0,47;0,69]**
≥65 Jahre	2548	173 (6,8)	3,47	2570	234 (9,1)	4,76	**0,74 [0,61;0,90]**
Alter							
<75 Jahre	4126	307 (7,4)	3,82	4085	478 (11,7)	6,19	**0,62 [0,54;0,71]**
≥75 Jahre	731	46 (6,3)	3,28	763	54 (7,1)	3,70	0,89 [0,60;1,32]
HbA1c-Ausgangswert							
≤7,5%	2754	106 (3,8)	1,91	2790	139 (5,0)	2,50	**0,77 [0,59;0,99]**
>7,5%	2002	241 (12,0)	6,49	1961	387 (19,7)	11,29	**0,58 [0,49;0,68]**

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungseffekt[c]**
	N	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**N**	**n[a] (%)**	**Event-rate[b]/ 100 PJ**	**HR [95%-KI]**
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1697	79 (4,7)	2,33	1658	108 (6,5)	3,32	**0,72 [0,53;0,96]**
≥5- <10 Jahre	1348	74 (5,5)	2,82	1396	166 (11,9)	6,27	**0,45 [0,34;0,58]**
≥10- <15 Jahre	903	82 (9,1)	4,70	899	132 (14,7)	8,06	**0,59 [0,45;0,78]**
≥15- <20 Jahre	403	40 (9,9)	5,17	434	57 (13,1)	7,02	0,76 [0,50;1,14]
≥20 Jahre	500	78 (15,6)	8,58	457	67 (14,7)	8,10	1,05 [0,76;1,46]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	553	54 (9,8)	5,37	532	61 (11,5)	6,41	0,84 [0,58;1,21]
Nein	4303	299 (6,9)	3,54	4315	471 (10,9)	5,72	**0,62 [0,54;0,72]**
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+ Saxagliptin+SOC**			**Metformin+Placebo+ SOC+SU**			
Region							
Nordamerika	129	5 (3,9)	2,03	8	3 (37,5)	249,49	**0,07 [0,02;0,37]**
Lateinamerika	129	7 (5,4)	2,71	8	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
Asien / Pazifik	13	0 (0,0)	0,00	0	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
Europa	292	12 (4,1)	2,01	8	1 (12,5)	60,14	0,21 [0,04;4,03]
Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	244	5 (2,0)	0,99	8	2 (25,0)	159,98	**0,06 [0,01;0,41]**
≥5- <10 Jahre	171	5 (2,9)	1,49	7	1 (14,3)	73,90	0,22 [0,03;4,21]
≥10- <15 Jahre	82	4 (4,9)	2,7	4	1 (25,0)	134,54	0,11 [0,02;2,16]
≥15- <20 Jahre	33	5 (15,2)	8,00	3	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
≥20 Jahre	32	5 (15,6)	8,88	2	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar

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]

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; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Zeit bis zur ersten Amputation

Für die Subgruppenanalysen nach Region zeigt sich in der Studienpopulation in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

In der Studienpopulation ergibt sich für Patienten mit drei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Sowohl für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor bei Randomisierung als auch für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung von ≥10- <15 Jahre zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die anderen Subgruppenkategorien zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht zeigt sich in der Studienpopulation in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis

Die Studienpopulation zeigt für Patienten <65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC, für Patienten ≥65 Jahre ergibt

sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. 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.

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation gibt es in der ZP zVT einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bei den Nordamerikanern zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für die Regionen Asien/Pazifik und Europa ist das HR nicht berechenbar. Der Effektschätzer für die Region Lateinamerika zeigt allerdings in die gleiche Richtung wie der Effektschätzer für die Region Nordamerika, weshalb eine quantitative Interaktion vorliegt, die als nicht fazitrelevant erachtet wird.

Hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur ersten chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation gibt es in der ZP zVT in der Subgruppe Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen, sofern das HR berechenbar ist. Auch damit erweist sich die Interaktion als nicht fazitrelevant.

Zeit bis zur ersten Laserbehandlung der Netzhaut

Für die Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) zeigt sich in der Studienpopulation für Patienten ≥65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die andere Subgruppe zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Europa ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zeit bis zur ersten Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert

Die Studienpopulation zeigt sowohl für Patienten <65 Jahre als auch für Patienten ≥65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die statistisch signifikanten Schätzer in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt für Patienten <75 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥75 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation ergibt sich sowohl für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% als auch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die statistisch signifikanten Schätzer in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung von <5 Jahre, ≥5- <10 Jahre und ≥10- <15 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da die statistisch signifikanten Schätzer in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Patienten aus der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus der Region Nordamerika gibt es in der ZP zVT einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC. Dies ist aber auf die geringe Anzahl an Patienten in der Vergleichsgruppe zurückzuführen. Für die anderen Gruppen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, sofern er berechenbar ist. Aus diesem Grund ist die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant einzustufen.

Bei Patienten mit einer geringen Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung (<5 Jahre) liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Metformin+Saxagliptin+SOC vor. Auch hier ist dieser Effekt auf die geringe Anzahl an Patienten in der Vergleichsgruppe zurückzuführen. Für die anderen Kategorien zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, sofern diese berechenbar sind. Die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 Studienpopulation)

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]
Asie 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]**
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten							
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]
Europa	2553	0,523	41,3387	2416	5,940	62,5042	**-5,42 (1,5121)**

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							
							[-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]

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							
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]
andere	49	-13,55	110,8131	47	24,646	171,2465	-38,20 (29,5727) [-96,16;19,77]

a: bzgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert

b: lokale Berechnung; nicht adjustiert

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation

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 4-98: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten 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 (SE) [95%-KI]**
104 Wochen									
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**				**Metformin+Placebo+SOC+SU**				
Geschlecht									
männlich	281	6,39 (20,057)	7,24 (17,107)	0,85 (19,908)	9	22,18 (48,680)	47,42 (110,926)	25,24 (62,590)	-24,39 (20,897) [-65,35;16,57]
weiblich	134	9,64 (36,882)	9,29 (25,047)	-0,35 (29,902)	5	26,30 (47,818)	20,42 (42,532)	-5,88 (7,559)	5,53 (4,254) [-2,81;13,87]
Alter									
<65 Jahre	215	6,62 (27,667)	8,25 (20,643)	1,63 (22,722)	8	35,99 (59,908)	58,54 (118,639)	22,55 (68,046)	-20,92 (24,108) [-68,17;26,33]
≥65 Jahre	200	8,32 (25,598)	7,52 (19,351)	-0,80 (24,447)	6	7,20 (6,238)	10,10 (16,996)	2,90 (13,761)	-3,70 (5,878) [-15,22;7,82]
Alter									
<75 Jahre	370	7,74 (28,073)	8,15 (20,905)	0,41 (24,713)	12	26,39 (49,945)	43,87 (97,655)	17,48 (55,302)	-17,07 (16,016) [-48,46;14,32]
≥75 Jahre	45	4,97 (8,793)	5,85 (9,877)	0,88 (10,281)	2	7,20 (9,341)	1,25 (0,636)	-5,95 (9,977)	6,83 (7,219) [-7,32;20,98]

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 (SE) [95%-KI]**
Region									
Nordamerika	79	8,43 (29,176)	7,78 (18,888)	-0,65 (22,548)	3	5,33 (7,339)	1,60 (0,854)	-3,73 (8,028)	3,08 (5,284) [-7,28;13,44]
Lateinamerika	99	7,55 (21,977)	4,63 (6,938)	-2,92 (21,060)	5	36,00 (64,500)	73,52 (149,658)	37,52 (85,478)	-40,44 (38,286) [-115,48;34,60]
Asien/Pazifik	7	10,24 (21,962)	12,83 (19,092)	2,59 (11,218)	-	-	-	-	-
Europa	230	6,97 (27,857)	9,20 (23,773)	2,23 (25,091)	6	22,52 (43,894)	26,08 (38,180)	3,57 (13,893)	-1,34 (5,884) [-12,92;10,24]
Dauer der Diabeteserkran-kung bei Randomisierung									
<5 Jahre	184	5,50 (16,593)	8,28 (20,830)	2,78 (23,460)	4	1,95 (2,066)	2,18 (0,629)	0,23 (2,515)	2,55 (2,138) [-1,64;6,74]
≥5- <10 Jahre	125	7,38 (32,080)	7,30 (17,563)	-0,07 (22,774)	5	37,92 (63,546)	81,74 (145,893)	43,82 (82,836)	-43,89 (37,101) [-116,61;28,83]
≥10- <15 Jahre	56	9,94 (30,976)	8,25 (25,343)	-1,69 (8,260)	2	56,65 (77,287)	49,25 (66,822)	-7,40 (10,465)	5,71 (7,482) [-8,95;20,37]
≥15- <20 Jahre	29	10,46 (39,001)	7,60 (20,317)	-2,87 (38,935)	2	7,20 (9,341)	1,25 (0,636)	-5,95 (9,977)	3,08 (10,102) [-16,72;22,88]
≥20 Jahre	21	14,00 (30,774)	7,65 (7,565)	-6,35 (28,480)	1	6,00 (-)	10,50 (-)	4,50 (-)	-

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 (SE) [95%-KI]**
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung									
Kardiovas-kuläre Erkrankung	274	7,59 (27,369)	7,47 (17,784)	-0,12 (18,657)	7	25,19 (55,471)	56,30 (126,432)	31,11 (71,045)	-31,23 (26,876) [-83,91;21,45]
Multiple Risikofaktoren	141	7,16 (25,354)	8,75 (23,795)	1,59 (31,022)	7	22,11 (40,132)	19,26 (34,885)	-2,86 (7,727)	4,45 (3,919) [-3,23;12,13]
Ethnische Herkunft									
weiß	326	7,14 (27,522)	8,67 22,229	1,52 (23,811)	9	17,25 (35,729)	17,93 (32,568)	0,68 (12,345)	0,84 (4,321) [-7,63;9,31]
schwarz oder afro-amerikanisch	12	14,56 (34,093)	3,90 5,238	-10,67 (29,374)	-	-	-	-	-
asiatisch	10	6,14 (11,323)	8,83 10,186	2,69 (11,799)	-	-	-	-	-
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	-	-	-	-	-	-	-	-	-
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	5	39,10 (69,365)	3,78 (3,476)	-35,32 (69,997)	1	0,80 (-)	1,50 (-)	0,70 (-)	-

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 (SE) [95%-KI]**
multiethnisch	61	5,35 (12,376)	4,90 (6,841)	-0,45 (10,855)	4	43,75 (71,739)	91,50 (166,458)	47,75 (95,101)	-48,20 (47,571) [-141,44;45,04]
andere	1	1,49 (-)	0,80 (-)	-0,69 (-)	-	-	-	-	-
Behandlungsende									
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**				**Metformin+Placebo+SOC+SU**				
Geschlecht									
männlich	286	6,82 (21,125)	6,69 (16,319)	-0,14 (18,239)	9	22,18 (48,680)	46,54 (111,199)	24,37 (63,032)	-24,51 (21,038) [-65,74;16,72]
weiblich	134	9,49 (36,865)	7,32 (21,441)	-2,17 (26,539)	5	26,30 (47,818)	13,90 (24,754)	-12,4 (23,089)	10,23 (10,577) [-10,50;30,96]
Alter									
<65 Jahre	213	6,74 (27,797)	7,14 (18,943)	0,40 (20,584)	8	35,99 (59,908)	52,68 (118,035)	16,69 (72,641)	-16,29 (25,721) [-66,70;34,12]
≥65 Jahre	207	8,64 (26,476)	6,63 (17,204)	-2,01 (21,859)	6	7,20 (6,238)	11,17 (16,531)	3,97 (12,410)	-5,98 (5,289) [-16,35;4,39]
Alter									
<75 Jahre	375	8,03 (28,547)	7,07 (18,832)	-0,96 (22,196)	12	26,39 (49,945)	39,99 (96,571)	13,60 (58,599)	-14,56 (16,955) [-47,79;18,67]
≥75 Jahre	45	4,69 (8,740)	5,34 (9,897)	0,65 (10,115)	2	7,20 (9,341)	4,25 (4,879)	-2,95 (4,462)	3,60 (3,4969) [-3,25;10,45]

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 (SE) [95%-KI]**
Region									
Nordamerika	91	7,72 (27,266)	7,04 (17,674)	-0,68(20,957)	3	5,33 (7,339)	3,90 (3,329)	-1,43 (4,046)	0,75 (3,207) [-5,54;7,04]
Lateinamerika	97	7,69 (22,183)	3,72 (5,698)	-3,97 (20,839)	5	36,00 (64,500)	71,94 (150,403)	35,94 (86,399)	-39,91 (38,697) [-115,75;35,93]
Asien/Pazifik	8	10,89 (20,414)	11,51 (16,693)	0,63 (8,387)	-	-	-	-	-
Europa	224	7,54 (29,299)	8,03 (21,434)	0,49 (21,781)	6	22,52 (43,894)	19,500 (25,008)	-3,02 (26,901)	3,51 (11,078) [-18,20;25,22]
HbA1c-Ausgangswert									
≤7,5%	300	6,37 (24,963)	6,45 (17,588)	0,08 (19,110)	3	37,70 (63,740)	19,77 (33,025)	-17,93 (30,716)	18,01 (17,768) [-16,81;52,83]
>7,5%	118	11,10 (32,066)	8,07 (19,462)	-3,03 (25,957)	11	19,82 (43,908)	39,01 (100,869)	19,19 (57,555)	-22,22 (17,517) [-56,55;12,11]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung									
Kardiovas-kuläre Erkrankung	285	7,38 (26,840)	6,84 (17,318)	-0,54 (18,183)	7	25,19 (55,471)	56,19 (126,491)	31,00 (71,103)	-31,54 (26,896) [-84,26;21,18]
Multiple Risikofaktoren	135	8,31 (27,848)	6,99 (19,680)	-1,31 (26,613)	7	22,11 (40,132)	13,59 (20,196)	-8,53 (20,245)	7,22 (7,987) [-8,43;22,87]

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 (SE) [95%-KI]**
Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung									
<5 Jahre	188	6,02 (18,598)	6,66 (16,989)	0,65 (18,498)	4	1,95 (2,066)	1,88 (1,066)	-0,08 (2,495)	0,73 (1,838) [-2,87;4,33]
≥5- <10 Jahre	127	7,33 (31,834)	6,76 (16,703)	-0,57 (22,152)	5	37,92 (63,546)	80,32 (146,658)	42,40 (83,834)	-42,97 (37,543) [-116,55;30,61]
≥10- <15 Jahre	55	10,02 (31,256)	8,03 (25,629)	-1,99 (8,180)	2	56,65 (77,287)	30,15 (39,244)	-26,50 (38,042)	24,51 (26,922) [-28,26;77,28]
≥15- <20 Jahre	30	10,13 (38,367)	7,57 (20,002)	-2,56 (38,323)	2	7,20 (9,341)	4,25 (4,879)	-2,95 (4,462)	0,39 (7,675) [-14,65;15,43]
≥20 Jahre	20	15,360 (31,271)	5,62 (6,266)	-9,75 (27,789)	1	6,000 (-)	10,50 (-)	4,500 (-)	-

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 (SE) [95%-KI]**
Ethnische Herkunft									
weiß	333	7,40 (28,004)	7,54 (20,042)	0,146 (20,901)	9	17,25 (35,729)	14,31 (21,311)	-2,94 (21,345)	3,09 (7,207) [-11,04;17,21]
schwarz oder afro-amerikanisch	11	15,87 (35,441)	4,05 (5,453)	-11,83 (30,520)	-	-	-	-	-
asiatisch	11	6,98 (11,099)	8,24 (7,994)	1,255 (10,008)	-	-	-	-	-
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	-	-	-	-	-	-	-	-	-
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	5	39,10 (69,365)	3,72 (3,546)	-35,38 (69,961)	1	0,80 (-)	1,50 (-)	0,70 (-)	-
multiethnisch	59	5,31 (12,534)	3,85 (5,643)	-1,46 (10,382)	4	43,75 (71,739)	89,53 (167,630)	45,78 (96,479)	-47,24 (48,258) [-141,82;47,34]
andere	1	1,490 (-)	0,800 (-)	-0,69 (-)	-	-	-	-	-

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 (SE) [95%-KI]**

a: lokale Berechnung

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin ; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten

ZP zVT

Hinsichtlich des Endpunkts mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten zeigen sich für alle betrachteten Subgruppen zu allen betrachteten Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Alle Effektmodifikationen sind nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
Veränderung der Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie[a]					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
Alter					
<65 Jahre	2064	203 (9,8)	2059	284 (13,8)	**0,68 [0,56;0,83]**
≥65 Jahre	2060	261 (12,7)	1999	255 (12,8)	0,99 [0,82;1,19]
Region					
Nordamerika	1269	160 (12,6)	1250	152 (12,2)	1,04 [0,82;1,32]
Lateinamerika	632	66 (10,4)	648	76 (11,7)	0,88 [0,62;1,24]
Asien/Pazifik	343	37 (10,8)	377	60 (15,9)	**0,64 [0,41;0,99]**
Europa	1880	201 (10,7)	1783	251 (14,1)	**0,73 [0,60;0,89]**
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	2193	219 (10,0)	2190	231 (10,5)	0,94 [0,77;1,14]
>7,5%	1913	244 (12,8)	1856	306 (16,5)	**0,74 [0,62;0,89]**
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]**

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	296	70 (23,6)	300	78 (26,0)	0,88 [0,61;1,28]
≥5- <10 Jahre	356	107 (30,1)	356	75 (21,1)	**1,61 [1,14;2,26]**
≥10- <15 Jahre	345	98 (28,4)	329	55 (16,7)	**1,98 [1,36;2,87]**
≥15- <20 Jahre	209	48 (23,0)	208	43 (20,7)	1,14 [0,72;1,82]
≥20 Jahre	330	73 (22,1)	299	52 (17,4)	1,35 [0,91;2,01]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
Ethnische Herkunft					
weiß	1109	334 (30,1)	1070	264 (24,7)	**1,32 [1,09;1,59]**
schwarz oder afro-amerikanisch	39	9 (23,1)	43	10 (23,3)	0,99 [0,35;2,77]
asiatisch	234	53 (22,6)	209	50 (23,9)	0,93 [0,60;1,45]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	2	0 (0,0)	3	0 (0,0)	nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	4	0 (0,0)	4	2 (50,0)	0,11 [0,00;3,35][c,d]
multiethnisch	155	51 (32,9)	162	25 (15,4)	**2,69 [1,56;4,62]**
andere	18	4 (22,2)	14	1 (7,1)	3,71 [0,37;37,70]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
Veränderung der Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie[a]					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
Alter					
<65 Jahre	799	77 (9,6)	804	90 (11,2)	0,85 [0,61;1,17]
≥65 Jahre	1002	69 (6,9)	949	104 (11,0)	**0,60 [0,44;0,83]**
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	749	40 (5,3)	675	65 (9,6)	**0,53 [0,35;0,80]**
>7,5%	1044	104 (10,0)	1073	129 (12,0)	0,81 [0,62;1,06]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	1433	129 (9,0)	1405	152 (10,8)	0,82 [0,64;1,04]
Multiple Risikofaktoren	368	17 (4,6)	348	42 (12,1)	**0,35 [0,20;0,63]**
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	645	60 (9,3)	582	97 (16,7)	**0,51 [0,36;0,72]**
>7,5%	884	129 (14,6)	904	170 (18,8)	**0,74 [0,57;0,95]**
Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen					
Ja	1508	189 (12,5)	1471	261 (17,7)	**0,66 [0,54;0,81]**
Nein	29	2 (6,9)	21	6 (28,6)	0,19 [0,03;1,03]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
HbA1c-Ausgangswert					
≤7,5%	652	55 (8,4)	585	94 (16,1)	**0,48 [0,34;0,69]**
>7,5%	901	124 (13,8)	916	155 (16,9)	0,78 [0,61;1,01]
Veränderung der Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie[b]					
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
Geschlecht					
männlich	362	9 (2,5)	348	3 (0,9)	2,93 [0,79;10,92]
weiblich	173	9 (5,2)	151	8 (5,3)	0,98 [0,37;2,61]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	438	19 (4,3)	404	9 (2,2)	1,99 [0,89;4,45]
Multiple Risikofaktoren	96	4 (4,2)	88	6 (6,8)	0,59 [0,16;2,18]
Veränderung der Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie[b]					
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	**Saxagliptin+SOC**		**Placebo+SOC**		
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	54	15 (27,8)	48	15 (31,3)	0,85 [0,36;1,99]
≥5- <10 Jahre	98	30 (30,6)	87	13 (14,9)	**2,51 [1,21;5,21]**
≥10- <15 Jahre	126	33 (26,2)	118	27 (22,9)	1,20 [0,67;2,15]
≥15- <20 Jahre	96	15 (15,6)	101	21 (20,8)	0,71 [0,34;1,47]

Endpunkt Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**
≥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
Normoalbuminurie: Albuminurie <3,4 mg/mmol
Mikroalbuminurie: Albuminurie ≥3,4 - ≤33,9 mg/mmol
Makroalbuminurie: Albuminurie >33,9 mg/mmol

Veränderung von Normo- zu Mikroalbuminurie

Studienpopulation

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 für Patienten <65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Asien/Pazifik und für Patienten aus Europa zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da die statistisch signifikanten Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤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 kein 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 4-100: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangs-wert (≤7%/ >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre/ >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Gewichtszunahme >5%						
D1680C00001						
52 Wochen	0,613	0,601	0,853	0,561	0,950	0,653
104 Wochen	0,982	0,648	0,345	0,367	0,639	0,684
Gewichtsreduktion >5%						
D1680C00001						
52 Wochen	0,934	0,147*	0,994	0,539	0,711	0,970
104 Wochen	0,662	0,853	0,948	0,475	0,828	0,883

a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Gewichtszunahme (>5%) / Gewichtsreduktion (>5%)

Für die Gewichtszunahme von mehr als 5% gibt es keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation, bei der Gewichtsabnahme von mehr als 5% gibt es nach 52 Wochen einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt[a]
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Gewichtsreduktion >5%					
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**		
52 Wochen					
Alter					
<65 Jahre	180	52 (28,9)	170	8 (4,7)	**8,23 [3,77;17,94]**
≥65 Jahre	52	13 (25,0)	50	5 (10,0)	3,00 [0,98;9,17]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Gewichtsreduktion (>5%)

Analog zur Gesamtpopulation zeigen Patienten <65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Für die Subgruppe der Patienten ≥65 Jahre ist der Effektschätzer nicht statistisch signifikant, jedoch zeigt er in die gleiche Richtung. Dies lässt keine fazitrelevante Änderung in der Bewertung der Gesamtpopulation zu.

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680L00002)

Endpunkt Studie	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …**						
	Geschlecht (männlich /weiblich)	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Länder-effekt**	**HbA1c-Ausgangs-wert (≤8%/ >8%)**	**BMI (<25 kg/m²/25-<30 kg/m² /≥30 kg/m²)**	**Dauer der Diabetes-erkran-kung**	**Ausgangs-wert HOMA**
Gewichtszunahme >5%							
D1680L00002							
52 Wochen	0,425	0,881	1,000	0,676	0,916	0,974	0,405
Gewichtsreduktion >5%							
D1680L00002							
52 Wochen	0,949	0,844	1,000	0,716	0,270	0,991	0,381

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment

Gewichtszunahme (>5%) / Gewichtsreduktion (>5%)

Bezüglich der Gewichtszunahme von mehr als 5% und der Gewichtsreduktion von mehr als 5% ergeben sich in der Studie D1680L00002 keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)**	**Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung**	**Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung**	**Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung**	**Vorhergehende Herzinsuffizienz**	**Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen**	**Ethnische Herkunft**
Gewichtszunahme (>5%)											
D1680C00003 - SP											
52 Wochen	0,908	0,807	0,004**	0,458	0,259	0,456	0,421	0,640	0,670	0,704	0,913
104 Wochen	0,766	0,522	0,189*	0,344	0,987	0,181*	0,007**	0,712	0,362	0,810	0,295
Behandlungsende	0,944	0,917	0,137*	0,131*	0,122*	0,818	0,094*	0,530	0,852	0,796	0,784
D1680C00003 - ZP zVT											
52 Wochen	0,976	0,973	0,160*	0,934	0,308	0,971	0,999	0,985	-[b]	0,989	0,880
104 Wochen	0,973	0,900	0,984	0,998	0,272	0,789	0,999	0,957	-[b]	-[b]	0,956
Behandlungsende	0,970	0,811	0,983	0,815	0,837	0,977	0,927	0,946	-[b]	-[b]	0,255

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**
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*
D1680C00003 - ZP zVT											
52 Wochen	0,626	0,969	0,980	0,998	0,970	0,977	0,743	1,000	-[b]	0,988	0,997
104 Wochen	0,975	0,977	0,980	0,996	0,975	0,975	0,998	1,000	-[b]	-[b]	0,995
Behandlungs-ende	0,168*	0,784	0,241	0,994	0,969	0,881	0,739	0,757	-[b]	-[b]	0,989

a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm

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

* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)

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

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-

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**
Behandlung dazubekommen 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 gibt es bezüglich des Alters (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre) nach 52 Wochen einen Hinweis auf Effektmodifikation.

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 gibt es einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht zu Behandlungsende.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Vergleichstherapie N / n (%)**		**Behandlungs-effekt 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]**
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+SOC+SU**		
Alter					
<75 Jahre	445	35 (7,9)	17	1 (5,9)	1,37 [0,18;10,61][a]
≥75 Jahre	52	3 (5,8)	3	1 (33,3)	0,12 [0,01;1,77][a]
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]**

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel** **N / n (%)**		**Vergleichstherapie** **N / n (%)**		**Behandlungs-effekt** **OR** **[95%-KI]**
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]
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[b];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]

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Vergleichstherapie N / n (%)**		**Behandlungs-effekt OR [95%-KI]**
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[c];1,84]**
Nein	6156	568 (9,2)	6049	587 (9,7)	0,95 [0,84;1,07]
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[b]]**

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

Endpunkt **Studie**	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)**		**Vergleichstherapie N / n (%)**		**Behandlungs-effekt OR [95%-KI]**
Ethnische Herkunft					
weiß	4826	714 (14,8)	4637	752 (16,2)	0,90 [0,80;1,00[c]]
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]
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	12	1 (8,3)	25	2 (8,0)	1,05 [0,09;12,81]
multiethnisch	587	79 (13,5)	597	98 (16,4)	0,79 [0,57;1,09]
andere	51	2 (3,9)	52	13 (25,0)	**0,12 [0,03;0,58]**
D1680C00003 – ZP zVT	**Metformin+Saxagliptin+SOC**		**Metformin+Placebo+SOC+SU**		
Geschlecht					
männlich	312	53 (17,0)	12	1 (8,3)	2,25 [0,28;17,81][a]
weiblich	142	25 (17,6)	5	2 (40,0)	0,32 [0,05;2,02][a]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung

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

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

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SU: Sulfonylharnstoff; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Gewichtszunahme (>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.

In der ZP zVT zeigt sich nach 52 Wochen weder für Patienten <75 Jahre noch für Patienten ≥75 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, weswegen die Interaktion als nicht fazitrelevant eingestuft wird.

Gewichtsreduktion (>5%)

Studienpopulation

In der Studienpopulation zeigt sich zu Woche 52 für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für schwarze oder afroamerikanische Patienten ergibt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Variablen Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre und <75 Jahre bzw. ≥75 Jahre), HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen zeigt sich in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

Zu Woche 104 zeigt sich in der Studienpopulation für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit und ohne vorhergehende Herzinsuffizienz zeigt sich zu Woche 104 in der Studienpopulation in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Zu Behandlungsende liegt in der Studienpopulation für weibliche Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC vor. Für männliche Patienten ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre ergibt sich in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten <65 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Patienten aus Lateinamerika zeigen in der Studienpopulation zu Behandlungsende einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Regionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >7,5% zeigt sich in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsnachteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% kann kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung liegt in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC vor. Für Patienten mit einem oder drei zusätzlichen Risikofaktoren zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigt sich in der Studienpopulation für Patienten anderer ethnischer Herkunft ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen können keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede nachgewiesen werden. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

ZP zVT

In der ZP zVT zeigen sich weder für männliche noch für weibliche Patienten statistisch signifikante Behandlungsunterschiede hinsichtlich der Gewichtsreduktion (>5%), daher ist eine Änderung der Gesamtaussage für diesen Endpunkt nicht erforderlich.

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-105: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00001)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangs-wert (≤7%/ >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre/ >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
Gesamtrate UE[b]						
D1680C00001						
52 Wochen	0,257	0,305	0,565	0,743	0,877	0,816
104 Wochen	0,225	0,564	0,446	0,871	0,948	0,667
Gesamtrate SUE						
D1680C00001						
52 Wochen	0,042**	0,164*	0,999	0,952	0,969	0,665
104 Wochen	0,029**	0,451	0,853	0,771	0,300	0,976
Studienabbruch aufgrund UE						
D1680C00001						
52 Wochen	0,346	0,811	0,760	0,310	0,978	0,902
104 Wochen	0,506	0,782	0,657	0,205	0,979	0,818
UESI Lymphopenie						
D1680C00001						
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
104 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
UESI Thrombozytopenie						
D1680C00001						
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
104 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
UESI Hauterkrankungen						
D1680C00001						
52 Wochen	0,687	0,268	0,685	0,295	0,213	0,849
104 Wochen	0,872	0,126*	0,810	0,997	0,446	0,704
UESI Lokalisierte Ödeme						
D1680C00001						
52 Wochen	0,811	0,978	1,000	0,257	0,970	-[c]
104 Wochen	0,788	0,976	1,000	0,586	0,969	-[c]

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangs-wert (≤7%/ >7%)	Frauen nach Alter (≤50 Jahre/ >50 Jahre)	Ethnische Herkunft
UESI Infektionsbezogene UE						
D1680C00001						
52 Wochen	0,711	0,466	0,969	0,202	0,645	0,831
104 Wochen	0,269	0,271	0,935	0,321	0,415	0,944
UESI Kardiovaskuläre UE						
D1680C00001						
52 Wochen	0,817	0,998	1,000	0,632	-[c]	-[c]
104 Wochen	0,788	0,613	1,000	0,363	-[c]	0,966
UESI Überempfindlichkeitsreaktionen						
D1680C00001						
52 Wochen	-[c]	0,948	0,943	-[c]	-[c]	-[c]
104 Wochen	-[c]	0,941	0,996	-[c]	0,974	-[c]
UESI Knochenbrüche						
D1680C00001						
52 Wochen	0,998	1,000	1,000	0,998	-[c]	-[c]
104 Wochen	0,672	0,823	0,999	0,857	0,958	-[c]
UESI Pankreatitis						
D1680C00001						
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
104 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	0,948	0,960	-[c]

a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen.
c: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da keine Ereignisse in einer der Gruppen auftreten
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Gesamtrate UE

Für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen ergeben sich keinerlei Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation.

Gesamtrate SUE

Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigen für das Geschlecht einen Beleg für Effektmodifikation (nach 52 und 104 Wochen) und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (nach 52 Wochen).

Studienabbrüche aufgrund UE

Für die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergeben sich keinerlei Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Bezüglich der Hauterkrankungen zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00001)

Endpunkt Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**
D1680C00001	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glipizid**		
Gesamtrate SUE					
52 Wochen					
Geschlecht					
männlich	125	17 (13,6)	135	8 (5,9)	**2,50 [1,04;6,02]**
weiblich	109	5 (4,6)	86	7 (8,1)	0,54 [0,17;1,77]
Alter					
<65 Jahre	181	14 (7,7)	170	6 (3,5)	2,29 [0,86;6,11]
≥65 Jahre	53	8 (15,1)	51	9 (17,6)	0,83 [0,29;2,35]
104 Wochen					
Geschlecht					
männlich	125	21 (16,8)	135	16 (11,9)	1,50 [0,74;3,03]
weiblich	109	8 (7,3)	87	14 (16,1)	0,41 [0,16;1,04]
UESI Hauterkrankungen					
104 Wochen					
Alter					
<65 Jahre	53	4 (7,5)	51	6 (11,8)	0,61 [0,16;2,31]
≥65 Jahre	181	17 (9,4)	171	8 (4,7)	2,11 [0,89;5,03]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Gesamtrate SUE

Für die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach 52 Wochen liegt für die Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe vor. Da nach 104 Wochen dieser Effekt jedoch nicht statistisch signifikant ist, lässt dieses Ergebnis keine Änderung in der Bewertung

der Gesamtpopulation zu. Alle anderen Subgruppen zeigen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, was konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation ist. Es zeigen sich also insgesamt keine fazitrelevanten Effektmodifikationen der unerwünschten Ereignisse in der Studie D1680C00001.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die Hauterkrankungen ergibt sich zu Woche 104 in keiner der beiden Subgruppen nach Alter ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680L00002)

Endpunkt Studie	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …**						
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Länder-effekt**	**HbA1c-Ausgangswert (≤8% / >8%)**	**BMI (<25 kg/m²/ 25- <30 kg/m²/ ≥30 kg/m²)**	**Dauer der Diabetes-erkrankung**	**Ausgangswert HOMA**
Gesamtrate UE[b]							
D1680L00002							
52 Wochen	0,902	0,983	0,914	0,257	0,330	0,229	0,052*
Gesamtrate SUE							
D1680L00002							
52 Wochen	0,341	0,782	0,990	0,244	0,861	0,587	0,797
Studienabbruch aufgrund von UE							
D1680L00002							
52 Wochen	0,724	0,348	1,000	0,978	0,998	0,999	0,966
UESI Lymphopenie							
D1680L00002							
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
UESI Thrombozytopenie							
D1680L00002							
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
UESI Hauterkrankungen							
D1680L00002							
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
UESI Lokalisierte Ödeme							
D1680L00002							
52 Wochen	0,951	0,956	0,997	-[c]	0,976	0,996	-[c]

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …						
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<75/ ≥75 Jahre)	Länder-effekt	HbA1c-Ausgangswert (≤8% / >8%)	BMI (<25 kg/m²/ 25- <30 kg/m²/ ≥30 kg/m²)	Dauer der Diabetes-erkrankung	Ausgangswert HOMA
UESI Infektionsbezogene UE							
D1680L00002							
52 Wochen	0,212	0,954	0,859	0,260	0,093*	0,881	0,366
UESI Kardiovaskuläre UE							
D1680L00002							
52 Wochen	0,974	0,974	1,000	-[c]	0,998	0,934	0,653
UESI Überempfindlichkeitsreaktionen							
D1680L00002							
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
UESI Knochenbrüche							
D1680L00002							
52 Wochen	0,967	0,532	1,000	0,536	0,998	0,996	0,971
UESI Pankreatitis							
D1680L00002							
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm
b: Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen.
c: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da keine Ereignisse in einer der Gruppen auftreten
* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)
** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HOMA: Homeostatic model assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Gesamtrate UE

In der Studie D1680L00002 zeigt sich nach 52 Wochen bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den HOMA-Ausgangswert.

Gesamtrate SUE und Studienabbrüche aufgrund von UE

Für die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich kein Beleg oder Hinweis auf Effektmodifikation.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die infektionsbezogenen UE gibt es zu Woche 52 einen Hinweis auf Effektmodifikation durch den BMI. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680L00002)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR** **[95%-KI]**
D1680C00002	**Metformin+Saxagliptin**		**Metformin+Glimepirid**		
Gesamtrate UE					
52 Wochen					
Ausgangswert HOMA					
≤Median	78	47 (60,3)	85	56 (65,9)	0,79 [0,41;1,49]
>Median	65	41 (63,1)	53	24 (45,3)	2,06 [0,99;4,32]
UESI Infektionsbezogene UE					
52 Wochen					
BMI					
<25 kg/m^2	28	1 (3,6)	28	7 (25,0)	**0,11 [0,01;0,97]**
≥25 kg/m^2 - <30 kg/m^2	78	25 (32,1)	67	17 (25,4)	1,39 [0,67;2,87]
≥30 kg/m^2	84	23 (27,4)	76	22 (28,9)	0,93 [0,46;1,84]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung
BMI: Body Mass Index; HOMA: Homeostatic model assessment ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Gesamtrate UE

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Studie D1680L00002 zeigt die Subgruppenanalyse nach dem HOMA-Ausgangswert keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für beide Subgruppenausprägungen. Deshalb wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die infektionsbezogenen UE ergibt sich für Patienten mit einem BMI kleiner 25 kg/m^2 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Für Patienten mit einem BMI ≥25 kg/m^2 - <30 kg/m^2 und für Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m^2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Alter (<75/ ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5%/ >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Gesamtrate UE[f]											
D1680C00003 – SP	0,470	0,239	0,779	0,445	0,870	0,564	0,750	0,528	0,386	0,357	0,785
D1680C00003 - ZP zVT	0,977	0,969	0,982	0,996	0,969	0,971	0,999	1,000	-[b]	0,988	0,997
Gesamtrate SUE[f]											
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	0,668	0,484	0,981	0,340	0,413	0,966	0,545	0,372	-[b]	-[b]	0,899
Studienabbruch aufgrund UE[f]											
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	0,973	0,977	0,982	0,996	0,979	0,975	0,999	1,000	-[b]	-[b]	0,998
UESI – 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	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	-[b]	0,999	1,000

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Alter (<75/ ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-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-insuffizienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	Ethnische Herkunft
UESI - 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	1,000	0,999	0,998	1,000	1,000	1,000	1,000	-[e]	-[b]	-[e]	1,000
UESI - 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	-[e]	1,000	-[e]	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-[b]	-[e]	-[e]
UESI – 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	1,000	0,998	1,000	0,997	0,999	1,000	1,000	-[b]	-[e]	1,000
UESI - 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	0,978	0,971	-[e]	0,991	0,908	0,977	0,875	1,000	-[b]	-[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-insuffizienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen	Ethnische Herkunft
UESI - Opportunistische Infektion[d]											
D1680C00003 - SP	0,265	0,080*	0,094*	0,162*	0,402	0,395	0,285	0,745	0,389	-[e]	0,814
D1680C00003 - ZP zVT	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[b]	-[e]	-[e]
UESI – Pankreatitis[d]											
D1680C00003 - SP	0,912	0,275	0,923	0,236	0,615	0,554	0,638	0,230	0,872	-[e]	1,000
D1680C00003 - ZP zVT	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[e]	-[b]	-[e]	-[e]
UESI - 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	1,000	1,000	0,999	0,999	1,000	1,000	-[b]	-[e]	1,000
UESI - Schwerwiegende Infektionen[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	0,999	0,999	1,000	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	-[b]	-[e]	1,000

Endpunkt Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …										
	Geschlecht (männlich/ weiblich)	**Alter (<65/ ≥65 Jahre)**	**Alter (<75/ ≥75 Jahre)**	**Region**	**HbA1c-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-insuffizienz**	**Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkran-kungen**	**Ethnische Herkunft**
UESI – Hautreaktionen[d]											
D1680C00003 - SP	0,315	0,577	0,419	0,493	0,735	0,082*	0,910	0,355	0,404	0,121*	0,667
D1680C00003 - ZP zVT	0,999	0,999	-[e]	1,000	0,996	1,000	1,000	1,000	-[b]	-[e]	1,000

a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm

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

c: Ereignis aus Case report form, Preferred Terms oder Labordaten

d: Ereignis aus Case report form oder Preferred Terms

e: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist

f: Inklusive Hypoglykämien, ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse

* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)

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

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP zVT: Subpopulation mit Metformin ≥1700 mg allein zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen; zusätzlich in der Interventionsgruppe nur Patienten, die nach Randomisierung keine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben und in der Vergleichsgruppe nur Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung eine Sulfonylharnstoff-Behandlung dazubekommen haben

Unerwünschte Ereignisse

Die Studienpopulation zeigt keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

In der ZP zVT zeigen sich keine Effektmodifikationen, sofern die Interaktionen berechenbar sind.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Studienpopulation zeigt keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

In der ZP zVT zeigen sich keine Effektmodifikationen, sofern die Interaktionen berechenbar sind.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

In der ZP zVT zeigen sich keine Effektmodifikationen, sofern die Interaktionen berechenbar sind.

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.

In der ZP zVT zeigen sich keine Effektmodifikationen für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, sofern die Interaktionen berechenbar sind.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse 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

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 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe gegenüber der Metformin+Placebo+SOC+SU-Behandlungsgruppe mit einem HR [95%-KI] von 0,17 [0,06;0,59]. Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

Studien D1680C00001/ D1680L00002

In den Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden kardiale Ereignisse zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität verwendet.

In der Studie D1680C00001 kann in Bezug auf kardiale Ereignisse weder nach 52 noch nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Glipizid beobachtet werden. Das OR samt 95%-KI nach 52 Wochen beträgt 1,19 [0,46;3,07], das nach 104 Wochen beträgt 1,18 [0,55;2,51]. Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Auch in der Studie D1680L00002 zeigt sich nach 52 Wochen bezüglich der kardialen Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95%-KI]: 1,13 [0,44;2,94]). Auch hier zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall ist der primäre Endpunkt der Studie D1680C00003. Für die primäre Auswertung wird die Zeit bis zum ersten Auftreten einer dieser drei Komponenten betrachtet.

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bezüglich des kombinierten Endpunkts vor (HR [95%-KI]: 1,00 [0,89;1,12]). Die Betrachtung der Einzelkomponenten liefert ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des kardiovaskulären Todes (HR [95%-KI]: 1,03 [0,87;1,22]), des nicht tödlichen Myokardinfarktes (HR [95%-KI]: 0,92 [0,77;1,09]) und des nicht tödlichen Schlaganfalles (HR [95%-KI]: 1,15 [0,91;1,47]). Hinsichtlich der Endpunkte alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI]: 0,95 [0,80;1,12]) und alle Schlaganfälle (HR [95%-KI]: 1,11 [0,88;1,39]) liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor.

In der ZP zVT der Studie D1680C00003 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des kombinierten Endpunkts für die beiden Behandlungsarme. Das HR mit zugehörigem 95%-KI beträgt 0,53 [0,16;3,29]. Bezüglich der Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,19 [0,05;1,23]) und für die weiteren Komponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall kann aufgrund fehlender Ereignisse in der Vergleichsgruppe kein HR angegeben werden. Ebenso kann für die Endpunkte alle Myokardinfarkte und für alle Schlaganfälle kein HR angegeben werden, da in der Vergleichsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten kein Ereignis auftrat.

In der Studienpopulation und in der ZP zVT zeigen sich für die Endpunkte zur kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 wird das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) als Differenz der adjustierten Mittelwerte der HbA1c-Werte in Woche 52 und Woche 104 und des adjustierten Mittelwertes des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA) und ist primärer Endpunkt der Studie.

Die Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, sind, bezogen auf die Blutzuckersenkung nach 52 sowie nach 104 Wochen, den mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten nicht unterlegen. Die Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI] zwischen den Behandlungsgruppen beträgt nach 52 Wochen 0,11 [-0,04;0,26] und nach 104 Wochen -0,01 [-0,16;0,15]. Diese Ergebnisse wurden mit Hilfe der LOCF-Methode berechnet. Die Repeated-Measures-Analyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse (MWD [95%-KI] nach 52 Wochen: 0,08 [-0,05;0,21], MWD [95%-KI] nach 104 Wochen: -0,05 [-0,22;0,11]). Es ergibt sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zuungunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 1,90 [1,12;3,22]), allerdings gibt es nach 104 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr (OR [95%-KI]: 1,18 [0,81;1,70]). Bei der Subgruppenanalyse zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 ist das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ein sekundärer Endpunkt der Studie und wird aber wie in der Studie D1680C00001 anhand der Differenz der adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt.

Die Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, haben nach 52 Wochen eine geringere Blutzuckersenkung im Vergleich zu den mit Metformin+Glimepirid behandelten Patienten. Die MWD [95%-KI] zwischen den Behandlungsgruppen beträgt nach 52 Wochen 0,18% [0,03;0,33]. Dieser Unterschied ist zwar statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant gemessen an der Relevanzschwelle von 0,35%. Auch diese Ergebnisse wurden unter Verwendung der LOCF-Methode berechnet. Die Repeated-Measures-Analyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse (MWD [95%-KI]: 0,20 [0,06;0,33]). In Bezug auf die Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle kann kein statistisch signifikanter Unterscheid zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (OR [95%-KI]: 1,42 [0,65;3,12]). Auch hier ergab sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ist ein weiterer Endpunkt der Studie D1680C00003 und wird wie in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 anhand der Differenz der adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52 relativ zum

Wert zu Studienbeginn beurteilt. Die Berechnung wird mittels Repeated-Measures-Analyse durchgeführt.

Die Studienpopulation zeigt in beiden Behandlungsarmen sowohl nach 52 Wochen, nach 104 Wochen und zu Behandlungsende eine Reduktion des Blutzuckers. Diese Ergebnisse in den Gruppenunterschieden sind statistisch signifikant zugunsten von Saxagliptin+SOC, jedoch nicht klinisch relevant (MWD [95%-KI] zu Woche 52: -0,35 [-0,39;-0,31], MWD [95%-KI] zu Woche 104: -0,30 [-0,34;-0,26] und (MWD [95%-KI] zu Behandlungsende: -0,31 [-0,35;-0,26]).

Die ZP zVT zeigt in beiden Behandlungsarmen sowohl nach 52 Wochen, nach 104 Wochen und zu Behandlungsende eine Reduktion des Blutzuckers. Diese Ergebnisse in den Gruppenunterschieden sind statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI] zu Woche 52: -0,41 [-0,84;0,02]), MWD [95%-KI] zu Woche 104: 0,08 [-0,37;0,52] und (MWD [95%-KI] zu Behandlungsende: 0,20 [-0,25;0,65]).

Aufgrund des Studiendesigns der Studie D1680C00003 und der Möglichkeit der blutzuckerbedingten Therapieoptimierung war die Studie nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen. Für eine belastbarere Aussage zur Blutzuckersenkung sind daher die Ergebnisse der Studie D1680C00001 und D1680L00002 geeignet, die für die Untersuchung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle gegenüber der Vergleichstherapie geplant waren.

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Hypoglykämien

Studie D1680C00001

Die beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch signifikant bezüglich der Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Behandlungsgruppe. Das OR für eine patientenberichtete Hypoglykämie mit zugehörigem 95%-KI beträgt nach 52 Wochen 0,04 [0,02;0,09] und nach 104 Wochen 0,05 [0,02;0,10]. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) kamen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe nicht vor. Bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien unterschieden sich die Gruppen statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI] bei 52 Wochen: 0,02 [0,00;0,33]; OR [95%-KI] bei 104 Wochen: 0,02 [0,00;0,30]). Es traten keine schweren Hypoglykämien auf. Leichte Hypoglykämien traten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe bei 2,6% bzw. 3,4% nach 52 bzw. 104 Wochen auf, in der Metformin+Glipizid-Gruppe lag dieser Anteil mit 40,3% bzw. 42,3 % etwa zehnmal so hoch. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant mit einem OR [95%-KI] von 0,04 [0,02;0,09] bzw. 0,05 [0,02;0,10] nach 52 bzw. 104 Wochen. Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Studie D1680L00002

Die Patientengruppen in der Studie D1680L00002 unterschieden sich nach 52 Wochen statistisch signifikant bezüglich der Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,13 [0,07;0,24]). Bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gibt es ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,04 [0,01;0,32]).

Hinsichtlich der schweren Hypoglykämien kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Studie D1680L00002 gezeigt werden (OR [95%-KI]: 0,18 [0,01;3,73]). Dabei traten bei 0% der mit Metformin+Saxagliptin und bei 1,2% der mit Metformin+Glimepirid behandelten Patienten schwere Hypoglykämien auf. Bei den leichten Hypoglykämien gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,13 [0,07;0,24]). Es wiesen 7,9% Patienten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und 39,2% der Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe leichte Hypoglykämien auf. In der Subgruppenanalyse zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

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 OR 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 OR mit zugehörigem 95%-KI 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 OR zeigen für die schweren Hypoglykämien und die anderen Hypoglykämien keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen. Für die leichten Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC.

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

ZP zVT

In der ZP zVT traten in der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patientengruppe bei 4,09% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. In der Vergleichsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten traten bei 8,33% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied in den Behandlungseffekten ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,47 [0,10;2,11]).

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien traten nach 52 Wochen bei 0,5% der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten auf. Nach 104 Wochen und zu Behandlungsende traten bei 0,9% der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Bei den mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten treten zu keinem der Zeitpunkte bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann zu keinem Zeitpunkt gezeigt werden (OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 0,31 [0,02;6,09]; nach 104 Wochen und zu Behandlungsende: 0,48 [0,03;8,98]).

In der Behandlungsgruppe der mit Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten wurde bei 0,36% der Patienten eine schwere Hypoglykämie, bei 3,55% eine leichte Hypoglykämie und bei 0,53% der Patienten eine Hypoglykämie anderer Art festgestellt. In der Vergleichsgruppe der mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten wiesen 8,33% eine leichte Hypoglykämie auf, schwere Hypoglykämien und Hypoglykämien anderer Art traten in dieser Behandlungsgruppe nicht auf. Das OR für eine schwere, leichte und andere Hypoglykämie zeigt keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen (schwere Hypoglykämien OR [95%-KI]: 0,22 [0,01;4,67], leichte Hypoglykämien: OR [95%-KI]: 0,41 [0,09;1,84], andere Hypoglykämien 0,31 [0,02;6,09]).

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie D1680C00001

Bei dem Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid in der Studie D1680C00001 lag hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle keine Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsgruppen vor. Jedoch gab es in der Metformin+Glipizid-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien. In der Studie

D1680C00001 zeigt eine gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien, dass Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Glipizid besser in der Lage ist, den HbA1c-Wert unter 7,5% abzusenken, ohne gleichzeitig Hypoglykämien zu induzieren. Nach 52 Wochen und nach 104 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 2,14 [1,26;3,62] respektive 2,29 [1,35;3,88]). Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

Studie D1680L00002

Die Blutzuckerkontrolle in der Studie D1680L00002 war in der Metformin+Glimepirid-Gruppe statistisch signifikant größer als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings nicht klinisch relevant. Zusätzlich gab es in der Metformin+Glimepirid-Gruppe einen statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit Hypoglykämien. In der Studie D1680L00002 gibt es bezüglich des Anteils an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien gezeigt haben, einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Behandlungsgruppe (OR [95%-KI]: 19,13 [2,41;151,67]). Für diese Studie gibt es ebenfalls keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studie D1680C00003 wird in der Studienpopulation bei Patienten, die Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit Placebo+SOC behandelt wurden, beobachtet. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht klinisch relevant, da die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter der Relevanzschwelle von -0,35% bzw. über 0,35% liegen. Daher kann hieraus kein Vorteil abgeleitet werden. Beim Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigte sich zu Woche 52, zu Woche 104 und zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. In der Studienpopulation zeigt sich für die Saxagliptin+SOC-Gruppe sowohl zu allen Betrachtungszeitpunkten als auch bei der LOCF-Methode ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI] bei 52 Wochen: 1,79 [1,53;2,08], bei 104 Wochen: 1,60 [1,37;1,86], bei Behandlungsende: 1,40 [1,21;1,63], LOCF: 1,44 [1,25;1,65]).

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

In der ZP zVT der Studie D1680C00003 zeigen sich zu keinem der betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle zwischen den Gruppen. 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 ebenfalls zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied (OR [95%-KI] bei 52 Wochen: 2,14 [0,46;9,97], bei 104 Wochen: 0,58 [0,17;2,03], bei Behandlungsende: 0,59 [0,17;2,04], LOCF: 0,69 [0,21;2,35]).

Es zeigt sich 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 instabiler Angina pectoris keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,19 [0,03;3,60]). Bei den stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie traten keine Ereignisse bei den mit Metformin+Placebo+SOC+SU behandelten Patienten auf, weshalb kein HR berechnet werden kann. Bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,60 [0,24;1,49]). In der ZP zVT waren die Patienten in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel insgesamt 10,7 Tage in stationärer Behandlung, in der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe waren es durchschnittlich 8,4 Tage. Der Unterschied in den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,3 [-1,70;6,30]). Ein einzelner stationärer Aufenthalt dauerte in der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel 6,7 Tage, in der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe waren es im Mittel 4,2 Tage. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zuungunsten der

Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (MWD [95%-KI]: 2,5 [1,10;3,90]), jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,40 [-0,15;0,94]).

Es zeigt sich 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

Die ZP zVT weist einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der peripheren Revaskularisation auf zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,79]). Auch hinsichtlich der Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert, liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor

(HR [95%-KI]: 0,23 [0,09;0,80]). In Bezug auf die Laserbehandlungen gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,06 [0,00;1,42]). Für die Folgekomplikationen Amputation, symptomatische renale Ereignisse und chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation lagen in der Metformin+Placebo+SOC+SU-Gruppe keine Ereignisse vor, weshalb eine Berechnung des HR nicht möglich ist. In der ZP zVT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten und der Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

Gewichtsveränderung

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 hatten statistisch signifikant mehr Patienten in der Metformin+Glipizid-Gruppe gegenüber der Metformin+Saxagliptin-Gruppe sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen eine Gewichtszunahme von mehr als 5% (OR [95%-KI]: 0,26 [0,14;0,46] bzw. 0,25 [0,15;0,42]). Demgegenüber steht eine statistisch signifikant verbesserte Gewichtsreduktion von mehr als 5% unter Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen (OR [95%-KI]: 6,20 [3,30;11,63] bzw. 4,22 [2,51;7,09]). Es liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gewichtsveränderung von >5%. In den Subgruppenanalysen zeigt sich keine Effektmodifikation.

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].

Für die ZP zVT der Studie D1680C00003 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Gewichtszunahme (≥5%) zwischen beiden Behandlungsgruppen. In der ZP zVT liegt das OR mit zugehörigem 95%-KI zu Woche 52 bei 0,75 [0,17;3,33], zu Woche 104 bei 0,50 [0,10;2,41] und zum Behandlungsende bei 0,37 [0,11;1,17].

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]).

Die ZP zVT zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtsreduktion (≥5%) zwischen beiden Behandlungsgruppen. In der Studienpopulation liegt das OR mit zugehörigen 95%-KI zu Woche 52 bei 1,07 [0,24;4,76], zu Woche 104 bei 2,37 [0,30;18,81] und zum Behandlungsende bei 0,97 [0,27;3,45].

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

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.

Unerwünschte Ereignisse

Studie D1680C00001

Die beiden Gruppen der Studie D1680C00001 unterscheiden sich nach 52 Wochen nicht statistisch signifikant bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,75 [0,51;1,11]), bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,43 [0,72;2,82]) und des Studienabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,11 [0,50;2,45]). Auch nach 104 Wochen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,72 [0,48;1,08]), der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,91 [0,52;1,56]) und des Studienabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,28 [0,59;2,78]). Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

Des Weiteren zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Das OR mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt dabei für die Lymphopenie

(52 Wochen: 0,31 [0,01;7,73]; 104 Wochen: 0,31 [0,01;7,77]), Thrombozytopenie (nicht berechenbar, da in beiden Gruppen keine Ereignisse vorliegen), Hauterkrankungen (52 Wochen: 1,11 [0,50;2,45]; 104 Wochen: 1,46 [0,73;2,96]), lokalisierte Ödeme (52 Wochen: 0,70 [0,16;3,18]; 104 Wochen: 0,35 [0,09;1,33]), Infektionsbezogene UE (52 Wochen: 1,10 [0,58;2,10]; 104 Wochen: 0,98 [0,55;1,76]), kardiovaskuläre UE (52 Wochen: 0,31 [0,06;1,55]; 104 Wochen: 0,35 [0,09;1,33]), Überempfindlichkeitsreaktionen (52 Wochen: 0,94 [0,06;15,19]; 104 Wochen: 0,47 [0,04;5,24]), Knochenbrüche (52 Wochen: 8,65 [0,46;161,57]; 104 Wochen: 2,40 [0,46;12,51]) und Pankreatitis (52 Wochen: 0,31 [0,01;7,73]; 104 Wochen: 0,95 [0,06;15,26]).

Studie D1680L00002

Nach 52 Wochen kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Glimepirid bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,17 [0,76;1,78]), der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,47 [0,76;2,85]) und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 3,44 [0,94;12,55]) gezeigt werden. Auch für diese Studie liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Des Weiteren zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Das OR mit zugehörigem 95%-KI beträgt dabei für die Lymphopenie (nicht berechenbar, da in beiden Gruppen keine Ereignisse vorliegen), Thrombozytopenie (nicht berechenbar, da in beiden Gruppen keine Ereignisse vorliegen), Hauterkrankungen (OR [95%-KI]: 0,30 [0,01;7,37]), lokalisierte Ödeme (OR [95%-KI]: 0,45 [0,04;4,97]), Infektionsbezogene UE (OR [95%-KI]: 0,94 [0,59;1,51]), kardiovaskuläre UE (OR [95%-KI]: 0,44 [0,08;2,46]), Überempfindlichkeitsreaktionen (OR [95%-KI]: 2,72 [0,11;67,09]), Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 1,82 [0,33;10,05]) und Pankreatitis (nicht berechenbar, da in beiden Gruppen keine Ereignisse vorliegen).

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 OR mit zugehörigem 95%-KI beträgt dabei für die verringerte Lymphozytenanzahl (OR [95%-KI]: 1,24 [0,82;1,88]), verringerte Thrombozytenzahl (OR [95%-KI]: 0,84 [0,58;1,20]), schwerwiegende Infektionen (OR [95%-KI]: 1,03 [0,91;1,16]), opportunistische Infektion (OR [95%-KI]: 0,61 [0,36;1,03]), Überempfindlichkeitsreaktionen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,74;1,30]), Auffälligkeiten der Leber

(OR [95%-KI]: 0,81 [0,57;1,16]), Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 1,00 [0,83;1,19]), Hautreaktionen (OR [95%-KI]: 0,94 [0,79;1,13]), Pankreatitis (OR [95%-KI]: 1,09 [0,66;1,79]) und Auffälligkeiten der Nieren (OR [95%-KI]: 1,14 [1,00;1,31]).

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen bezüglich der Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, der Studienabbrüche aufgrund von UE und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse.

Ergänzend wurden für die Studienpopulation die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class dargestellt. Für die Studienpopulation ergibt sich bezüglich der kardialen Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,90 [0,82;0,99]) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für die Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 1,13 [1,02;1,25]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (OR [95%-KI]: 0,95 [0,82;1,09]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (OR [95%-KI]: 1,03 [0,95;1,11]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (OR [95%-KI]: 0,96 [0,88;1,05]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,94;1,08]), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (OR [95%-KI]: 0,99 [0,90;1,10]), Untersuchungen (OR [95%-KI]: 0,93 [0,83;1,04]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,92;1,05]), Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes (OR [95%-KI]: 1,02 [0,95;1,10]), Erkrankungen des Nervensystems (OR [95%-KI]: 1,02 [0,94;1,11]), Nieren- und Harnwegserkrankungen (OR [95%-KI]: 1,04 [0,93;1,15]), Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums (OR [95%-KI]: 1,04 [0,94;1,14]) und Gefäßerkrankungen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,97;1,18]) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

ZP zVT

In der ZP zVT gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,08 [0,01;0,58]) zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. In Bezug auf die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,44 [0,18;1,05]) und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,02 [0,13;7,90]) kann jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Es zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen. Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auffälligkeiten der Leber zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 0,10 [0,02;0,54]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden. Die OR mit zugehörigem 95%-KI betragen dabei für die verringerte Lymphozytenanzahl (OR [95%-KI]: 0,31 [0,02;6,09]), verringerte Thrombozytenzahl (OR [95%-KI]: 0,39 [0,02;7,53]), schwerwiegende Infektionen (OR [95%-KI]: 2,23 [0,13;37,67]), opportunistische Infektion (OR [95%-KI]:

0,13 [0,01;3,29]) Überempfindlichkeitsreaktionen (OR [95%-KI]: 0,84 [0,05;14,84]), Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 1,11 [0,06;19,31]), Hautreaktionen (OR [95%-KI]: 0,84 [0,05;14,84]), Pankreatitis (OR [95%-KI]: nicht berechenbar, da in beiden Gruppen keine Ereignisse auftreten) und Auffälligkeiten der Niere (OR [95%-KI]: 1,94 [0,11;33,00]).

Es zeigt sich für 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 Zielpopulation die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class dargestellt. Bezüglich der kardialen Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,28 [0,10;0,80]), endokrinen Erkrankungen (0,04 [0,01;0,29]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (0,36 [0,15;0,87]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (0,11 [0,05;0,26]), gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (0,20 [0,07;0,57]) und Gefäßerkrankungen (0,34 [0,12;0,95]) gibt es in der ZP zVT der Studie D1680C00003 jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.8.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-116: 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 4-117: 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 4-118: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunktherheber	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 4.3.1.3.1.8.***

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 4-119: 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 4.3.1.3.1.8.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung der Fragestellung liegen drei randomisierte kontrollierte Studien vor, die grundsätzlich der Evidenzstufe 1b entsprechen. In Studie D1680C00001 waren die Studienteilnehmer erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% hatten, der mit Metformin nur unzureichend kontrolliert werden konnte. In der Studie D1680L00002 wurden erwachsene Männer und Frauen im Alter von mindestens 65 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus, die einen HbA1c-Wert zwischen 7,0% und 9,0% hatten, untersucht. Alle Studienteilnehmer waren mit Metformin vorbehandelt. Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 ermöglichen einen Head-to-Head-Vergleich gegenüber der zVT Metformin+Sulfonylharnstoff. Nach Prüfung aller möglichen Verzerrungsaspekte ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene

von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für beide Studien auszugehen. Somit ist die qualitative Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- bzw. Endpunktebene als hoch zu bewerten.

In Studie D1680C00003 wurden erwachsene Patienten (≥40 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus, mit einem HbA1c >6,5% und <12% und einem hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder multiple Risikofaktoren) eingeschlossen. Die Patienten mit unterschiedlichen antidiabetischen Vorbehandlungen inklusive Insulin wurden zu Saxagliptin bzw. Placebo randomisiert. Zudem war während der gesamten Studie eine optimierte Begleittherapie (SOC) sowohl bezüglich Diabetes als auch kardiovaskulären Erkrankungen erlaubt. Um einen Vergleich gegenüber der zVT Metformin+Sulfonylharnstoff zeigen zu können, wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Dabei wurden in beiden Armen die Patienten selektiert, die nur mit Metformin ≥1700 mg vorbehandelt waren, was der Komboglyze®-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min wurden ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (AstraZeneca, 2015a). Als Annäherung an eine direkte Randomisierung der Patienten im Vergleichsarm zu Sulfonylharnstoff wurden im Placebo-Arm die Patienten selektiert, die nach Randomisierung zu Placebo innerhalb von drei Monaten, im Rahmen der SOC-Behandlung, einen Sulfonylharnstoff hinzubekommen haben (Zielpopulation zVT). Durch die unterschiedliche Selektion in den beiden Behandlungsarmen bleibt die Randomisierung nicht erhalten, was zu einer unausgeglichenen Patientenzahl zwischen den Behandlungsarmen und zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führt. Die qualitative Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- bzw. Endpunktebene ist somit als mäßig zu bezeichnen und die Aussagesicherheit der ZP zVT der Studie D1680C00003 möglicherweise reduziert. Dem Verzerrungspotenzial wurde Rechnung getragen, indem von diesen Daten höchstens Anhaltspunkte abgeleitet wurden.

Eine Meta-Analyse wurde für die Studien D1680C00001 und D1680L00002 nicht durchgeführt, da dieses Vorgehen in der Erstbewertung von Komboglyze® vom G-BA bereits als nicht geeignet erachtet wurde (G-BA, 2013b). Die Studie D1680C00003 wurde ebenfalls nicht für eine Meta-Analyse herangezogen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark von den anderen beiden Studien unterscheiden.

Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Der Surrogatparameter Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde ausschließlich in Kombination mit dem Endpunkt Hypoglykämien berücksichtigt und findet Eingang in die Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien. Weitere Surrogatparameter fanden keine Berücksichtigung. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Sulfonylharnstoff anhand dreier RCT grundsätzlich eine hohe Validität und

Aussagekraft und lassen für alle diskutierten Endpunkte, im Falle statistisch signifikanter und deutlich gleichgerichteter Ergebnisse, Aussagen zu, die als Beleg zu werten sind (IQWiG, 2015). Liegen Ergebnisse zu bestimmten Endpunkten in nur einer Studie vor oder sind diese verzerrt, verringert sich die Aussagesicherheit.

Zur Erfüllung der Anforderungen an ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß G-BA und IQWiG-Vorgaben sind im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Post-hoc-Analysen der genannten Studien für die beschriebene Zielpopulation durchgeführt worden. Es wurden lediglich Ergebnisse im Rahmen der zugelassenen Dosierung (5 mg Saxagliptin + ≥1700 mg Metformin) gegenüber der Vergleichsgruppe verwendet.

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 inklusive Angabe von 95%-KI, 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.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Sulfonylharnstoff anhand dreier RCT grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter und deutlich gleichgerichteter Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die als Beleg gewertet werden (IQWiG, 2015). Liegen Ergebnisse zu bestimmten Endpunkten in nur einer Studie vor oder sind diese verzerrt, verringert sich die Aussagesicherheit. Falls zu einem Endpunkt ausschließlich Daten der Studie D1680C00003 vorliegen, so werden davon höchstens Anhaltspunkte abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Fragestellung dieses Anwendungsgebietes betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung zugelassen, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden (AstraZeneca, 2015a).

Therapeutischer Bedarf

Gemäß evidenzbasierten Therapieleitlinien wird bei Patienten, die ihren Blutzucker unter Metformin als Monotherapie nicht mehr ausreichend kontrollieren können, nach dem Therapiealgorithmus der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin eine Zweifachkombination empfohlen. Als Kombinationspartner werden DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), GLP-1-Rezeptoragonisten (Glucagon-like peptide-1), Glukosidasehemmer, Insulin (häufig Verzögerungsinsulin), SGLT-2-Inhibitoren,

Sulfonylharnstoffe/Glinide oder Pioglitazon genannt, wobei darauf hingewiesen wird, dass bei der Auswahl der Kombinationen die Multimorbidität des Patienten und die individuellen Patientenpräferenzen berücksichtigt werden müssen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Einige dieser Antidiabetika (z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide) bewirken eine Gewichtszunahme und das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Glitazone sind aufgrund eines erhöhten Risikos für Frakturen und kardiovaskuläre Ereignisse in Deutschland nicht mehr zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig (G-BA, 2010b; G-BA, 2010a) und dürfen nur noch in medizinisch begründeten Ausnahmefällen verordnet werden. Alpha-Glukosidasehemmer rufen aufgrund ihrer Wirkungsweise gastrointestinale Nebenwirkungen hervor, die beim Patienten zu einer verminderten Therapieadhärenz führen können und spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Freichel, 2014). Schließlich ist die Kombination von Sulfonylharnstoff und Metformin wegen des unklaren Sicherheitsrisikos kritisch zu sehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass Sulfonylharnstoffe das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, das vaskuläre Risiko und die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Der in der Literatur beschriebene negative Einfluss der Sulfonylharnstoffe auf kardiovaskuläre Ereignisse kann allein schon durch den Wirkungsmechanismus begründet werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). In einer aktuellen systematischen Literaturrecherche wurde dieser Zusammenhang überprüft. Die kardiovaskuläre Sicherheit (Morbidität und Mortalität) unter einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen wurde dabei in 18 der 34 relevanten systematischen Reviews und Meta-Analysen untersucht. Die Autoren der überwiegenden Anzahl an Studien zogen kein abschließendes Fazit und vertraten die Auffassung, dass weitere prospektive Evidenz zum kardiovaskulären Risiko von Sulfonylharnstoffen notwendig sei (AMS GmbH, 2014). Der geringste Anteil der Publikationen kam zu dem Ergebnis, dass die kardiovaskuläre Morbidität und/oder Mortalität unter Sulfonylharnstoffen nicht verändert ist. In einem Drittel der 18 Publikationen wurde von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko berichtet (je nach eingeschlossenen Studien im Vergleich zu Placebo oder zu anderen Antidiabetika). Für die DPP-4-Inhibitoren konnte eine Langzeitwirksamkeit nachgewiesen werden (Göke et al., 2010), wohingegen insbesondere die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe in der Regel im Behandlungsverlauf schneller nachlässt als die der anderen OAD (Kahn et al., 2006). Viele Studien beschäftigen sich mit dem Zusammenhang zwischen Sulfonylharnstoffen und dem Auftreten von Krebs. Sulfonylharnstoffe stehen unter Verdacht, mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert zu sein (AMS GmbH, 2014). In sieben der 34 relevanten systematischen Reviews oder Meta-Analysen wurde der Endpunkt

Malignitäten unter einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen untersucht. Davon konnte in mehr als der Hälfte der Studien ein Zusammenhang zwischen der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Malignitäten (Pankreaskarzinom, Kolorektalkarzinom, Leberkarzinom sowie alle Krebsarten) hergestellt werden (AMS GmbH, 2014). In einer der betrachteten Studien konnte kein Zusammenhang hergestellt werden (Lungenkarzinom), während sich aus zwei Studien keine eindeutige Aussage ableiten ließ (für alle Krebsarten).

Die Daten der SAVOR-TIMI 53 Studie, die für das vorliegende Dossier post hoc analysiert wurden, bestätigen die verringerte Relevanz der Verabreichung der Sulfonylharnstoffe im aktuellen, weltweiten Versorgungsalltag der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Dabei wählten die behandelnden Ärzte für nur 24 von 681 mit Metformin vorbehandelten Patienten eine SOC-Behandlung, die einen Sulfonylharnstoff beinhaltet, obwohl die Therapie individuell frei wählbar war (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies zeigt, dass für die meisten Patienten eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen als nicht geeignet angesehen wird und daher die Versorgungsanteile in der Praxis zurückgehen.

Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetes-Patienten, die bei unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin-Monotherapie als Add-on-Therapie zu Metformin den Blutzucker effektiv senken können, ohne die genannten Nachteile aufzuweisen. Eine solche Behandlungsoption stellt Saxagliptin dar, ein Wirkstoff aus der Klasse der DPP-4-Inhibitoren, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like Peptide-1 und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren die Insulinsekretion glukoseabhängig und hemmen die Glukagonsekretion. Ohne die Gefahr von Gewichtszunahmen und Hypoglykämien senkt Saxagliptin so den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration und ermöglicht somit die Erreichung der in der NVL genannten Therapieziele (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

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

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

Die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sind: Gesamtmortalität, kardio- bzw. zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, das Auftreten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, stationäre Behandlungen, weitere Folgekomplikationen, Gewichtsveränderungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie

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

Die in der folgenden Beschreibung des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation (Zielpopulation) umfasst diejenigen Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin in der für Komboglyze® möglichen Tagesdosis von ≥1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin bzw. ≥1700 mg Metformin+Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Die Zielpopulation schließt Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min aus, da Komboglyze® bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (AstraZeneca, 2015a).

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

Die große, internationale, randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) wurde im Jahr 2010 initiiert und 2013 abgeschlossen. Die Studienergebnisse wurden im Rahmen mehrerer Publikationen veröffentlicht. Ziel der Studie war es, den substanzspezifischen Einfluss von Saxagliptin auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität unabhängig von der HbA1c-Reduktion zu erfassen (Scirica et al., 2011; AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013; Scirica et al., 2013). Das Studiendesign war daher so angelegt, dass eine optimale Versorgung aller Patienten im Sinne einer adäquaten Blutzuckerkontrolle gegeben war. Die Studie war daher nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen. Vielmehr sollte die Langzeitsicherheit einer patientenindividuellen SOC-Behandlung mit Saxagliptin gegenüber einer solchen Therapie ohne Saxagliptin untersucht werden. Die neuen Daten der Studie D1680C00003 zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin werden im vorliegenden Dossier dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens von Komboglyze® herangezogen, um die Befristungsgründe der ersten positiven Bewertung auszuräumen und den vom G-BA zugesprochenen Zusatznutzen zu bestärken.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden für die Studie D1680C00003 die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation sowie für die Zielpopulation zVT dargestellt. Die Zielpopulation zVT Vergleichstherapie enthielt Patienten, die nur mit ≥1700 mg Metformin vorbehandelt waren und keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Im

Interventionsarm wurden in dieser Auswertungspopulation nur Patienten berücksichtigt, die im weiteren Verlauf der Studie keine Sulfonylharnstoffe erhalten hatten. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoff als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert das Szenario der direkten Randomisierung zu Sulfonylharnstoff. Es erfolgt somit für die Zielpopulation von Komboglyze® ein Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin (als Teil einer SOC-Behandlung, die keine Sulfonylharnstoffe beinhaltete) und Metformin+Placebo+ Sulfonylharnstoff (als Teil einer SOC-Behandlung, die keinen DPP-4-Inhibitor beinhaltete).

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

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

Betrachtung der Gesamtmortalität

Studien D1680C0001 und D1680L00002

In den Studien D1680C0001 und D1680L00002 wurden die Todesfälle als unerwünschte Ereignisse berichtet und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse erhoben.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Zwar zeigte sich in der Gesamtpopulation der SAVOR-Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, in der Zielpopulation zVT zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe mit einem HR [95%-KI] von 0,17 [0,06;0,59] für die Gesamtmortalität. Die Gesamtmortalität war also unter einer Metformin+Saxagliptin-Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant verringert.

Gesamtbeurteilung der Gesamtmortalität

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

Betrachtung von kardio-/zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität

Typ-2-Diabetiker 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 individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen und (Ko-)Morbidität durch Untersuchung zu berücksichtigen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

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

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 (FDA, 2008a) fordert die FDA Maßnahmen, die bereits in den Zulassungsstudien die Erfassung eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos ermöglicht. Dazu sollte bereits für Phase-II- und Phase-III-Studien ein unabhängiges Komitee zur Adjudizierung der kardiovaskulären Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie möglicherweise von Hospitalisierung bei akutem Koronarsyndrom oder zur Revaskularisation gebildet werden. Weiterhin sollten Patienten mit höherem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in die Zulassungsstudien eingeschlossen werden (längere Diabetesdauer, ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung). Die Studien sollten grundsätzlich so aufgesetzt sein, dass Meta-Analysen durchgeführt werden können und es sollte bereits prospektiv ein Protokoll für die statistischen Methoden der Meta-Analyse angelegt werden. Um die kardiovaskuläre Sicherheit adäquat beurteilen zu können, ist in der Regel eine Studiendauer von mindestens zwei Jahren notwendig. Wenn für einen Wirkstoff die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit nicht einwandfrei nachgewiesen werden kann, wird keine Zulassung erteilt oder eine Post-Marketing Studie zur Sicherheit des Wirkstoffs notwendig. Da der Zulassungsantrag für Saxagliptin bereits bei der FDA eingegangen war, als die Guidance im Dezember 2008 erschien, war eine Anpassung des Phase-II- und Phase-III-Studienprogamms nicht mehr möglich. Die Studie D1680C00003 wurde daher nach der Zulassung von Saxagliptin nach Auflagen der FDA durchgeführt, um die kardio- und zerebrovaskulären Risiken der Behandlung abzubilden.

Die Studie D1680C00003 erfüllt somit die von den europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden geforderten Kriterien für Langzeitsicherheitsstudien für die Erkrankung Typ-2-Diabetes mellitus und stellt die wichtigste Evidenz zur Evaluierung des kardiovaskulären Risikos unter einer Behandlung mit Saxagliptin dar.

Studien D1680C00001 und D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall war der primäre Endpunkt der Studie D1680C00003. In der Studienpopulation unterschieden sich die beiden 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 Komboglyze®.

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigten sich für den kombinierten Endpunkt und für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall sowie für alle Myokardinfarkte und für alle Schlaganfälle konnte aufgrund fehlender Ereignisse in der Vergleichsgruppe kein Hazard Ratio berechnet werden.

Im Rahmen des in diesem Anwendungsgebiet gezeigten Vergleichs mit der Zielpopulation zVT war die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin hinsichtlich der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität vergleichbar zu Metformin+Sulfonylharnstoff.

Gesamtbeurteilung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie war kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen identifizierbar. Für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität kann daher weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze® abgeleitet werden.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Zur Prävention von Folgekomplikationen empfiehlt die aktuelle NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele einen HbA1c im Korridor von 6,5% bis 7,5% anzustreben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dabei sollen Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme) abgewogen werden. Kann dieser Zielwert unter Metformin als Monotherapie der ersten Wahl, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht erreicht werden, wird eine Zweifachkombination z. B. mit einem anderen OAD wie einem geeigneten Sulfonylharnstoff empfohlen. Ähnliche Ausführungen zur Individualisierung der Therapieziele finden sich in einem aktuellen Positionspapier der Europäischen und amerikanischen Diabetesgesellschaften (ADA/EASD Consensus statement) (Inzucchi et al., 2012).

In der großen klinischen Studie United Kingdom Prospective Diabetes Study *(*UKPDS) wurde gezeigt, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1% das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37% und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16% verringert (Stratton et al., 2000). In der ADVANCE Studie bewirkte die intensivierte antihyperglykämische Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression der Nephropathie und des kombinierten Endpunkts mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen (Patel et al., 2008). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar, insbesondere wenn sie unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien erreicht werden kann.

In einer Meta-Analyse prospektiv-randomisierter Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus fand sich ferner eine statistisch signifikante Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutzuckersenkung (Ray et al., 2009). Schließlich legt die Follow up-Untersuchung der Patienten der UKPD Studie die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutzuckereinstellung auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann (Holman et al., 2008).

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Niedrige Blutzuckerwerte in der Nacht können Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), insbesondere QTc-Veränderungen hervorrufen und zu Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzstörungen führen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Des Weiteren sind z. B. auch allein lebende Senioren speziell hypoglykämiegefährdet.

Bei einem breiten Spektrum an Berufsgruppen (z. B. Bus- oder LKW-Fahrer, Patienten, die in großer Höhe oder mit gefährlichen Maschinen arbeiten oder Patienten, die im öffentlichen

Dienst tätig sind, wie z. B. Polizisten) können Unterzuckerungen nicht nur zur Eigengefährdung- sondern auch zur Gefährdung anderer Personen führen. Hypoglykämien beeinträchtigen die Fahrtüchtigkeit und können daher zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Juristisch wird für die Erlaubnis zum Führen eines Kraftfahrzeugs eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt (Ehlers, 2011). Aus diesem Grund kann die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff regelhaft zur Notwendigkeit von Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten führen. Dies legt den Schluss nahe, dass Sulfonylharnstoffe nicht für jede Patientengruppe verordnet werden können, sondern nur für einen beschränkten Personenkreis eine adäquate Therapieoption darstellen.

Aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle angezeigt sein, was mit einer entsprechenden Belastung für den Patienten verbunden sein kann und auch einen Anstieg der mit der Therapie assoziierten Kosten bedeutet. Erschwerend kommt hinzu, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur oder statistischen Erhebungen berichtet werden, sodass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird und dieses Problem in der Realität noch größer ist als allgemein bekannt (Inzucchi et al., 2012). Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar. Nicht zuletzt führen schwere Hypoglykämien regelhaft zu Hospitalisierung und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems (Holstein et al., 2003; Holstein et al., 2012).

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ-2-Diabetes-Patienten wurde in mehreren Studien untersucht (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Vexiau et al., 2008; Pettersson et al., 2011). Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert (Davis et al., 2005; Vexiau et al., 2008; Barnett et al., 2010; Pettersson et al., 2011). Durch die ständige Angst, eine Hypoglykämie zu erleiden, kann es zu Beeinträchtigungen z. B. beim Autofahren oder bei der Freizeitgestaltung und damit im Sozialleben kommen (Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Angst vor einer hypoglykämischen Episode kann so groß sein, dass sie zu verminderter Therapieadhärenz führt (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Dazu kommt, dass die Patienten durch häufigere Nahrungsaufnahme versuchen, den Hypoglykämien entgegenzuwirken, was sowohl die Blutzuckereinstellung erschwert als auch bei den meist übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten eine weitere zusätzliche Gewichtszunahme zur Folge hat. Durch die oben erwähnte bedeutsame Vermeidung der Hypoglykämien könnte somit wiederum die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Im Hinblick auf die Interpretation der direkten Vergleichsstudien zwischen Saxagliptin und Sulfonylharnstoff muss berücksichtigt werden, dass Probleme der mangelnden Adhärenz in kontrollierten klinischen Studien in der Regel nicht zum Tragen kommen, was möglicherweise zu einer systematischen Nutzen-Überbewertung von Sulfonylharnstoffen in klinischen Studien im Vergleich zur praktischen Therapie führt (Alvarez Guisasola et al., 2008).

Studie D1680C00001

Bei dem Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid in der Studie D1680C00001 lag hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle keine Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsgruppen vor. Jedoch gab es in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien (OR [95%-KI] für bestätigte symptomatische Hypoglykämien: 0,02 [0,00;0,33] nach 52 Wochen, 0,02 [0,00;0,30] nach 104 Wochen). Somit zeigte die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien einen Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin (vgl. Tabelle 4-5).

Außerdem zeigte die Studie D1680C00001, dass Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Glipizid besser in der Lage war, den HbA1c-Wert unter 7,5% abzusenken ohne gleichzeitig Hypoglykämien zu induzieren. Sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI] 52 Wochen: 2,14 [1,26;3,62] bzw.104 Wochen: 2,29 [1,35;3,88]).

Einfluss des Ausmaßes der Blutzuckersenkung und der Titration auf die Hypoglykämien:

Die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen führt zu einer sehr schnellen Blutzuckersenkung innerhalb der ersten Behandlungswochen, in denen auch die Sulfonylharnstoff-Dosis schrittweise erhöht wird. Im weiteren Verlauf der Behandlung nimmt die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoff-Behandlung ab und der HbA1c-Wert steigt langsam wieder an (J-Kurve). Die Dosis von Metformin+Saxagliptin wird hingegen nicht schrittweise erhöht und die Behandlung erzeugt grundsätzlich keine so deutliche J-Kurve, weshalb in der Studie D1680C00001 in den Wochen 15-<18 das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt war. Die Blutzuckersenkung war demnach in diesem Zeitraum mit ausgeprägter J-Kurve stärker unter der Metformin+Glipizid-Behandlung als unter einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin. Langfristig betrachtet ist aber eine Therapie mit Metformin+Saxagliptin einer Therapie mit Metformin+Glipizid nicht unterlegen, was sowohl durch die EMA als auch durch den G-BA bestätigt wurde (EMA, 2011; G-BA, 2013b).

Es ergab sich in der Studie D1680C00001 insgesamt ein deutlicher Vorteil für Metformin+Saxagliptin bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien. Bei einem erheblichen Teil der Patienten trat schon innerhalb der ersten drei Behandlungswochen mit Metformin+Sulfonylharnstoff die erste Hypoglykämie auf. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich alle Patienten auf der Startdosis von 5 mg Glipizid und die mittlere HbA1c-Senkung war zwischen den Behandlungsgruppen nahezu identisch. Auch im späteren Verlauf in den Phasen vergleichbarer HbA1c-Reduktion von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid (Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt) traten in der Metformin+Glipizid-Gruppe häufig bestätigte Hypoglykämien auf und nicht nur in der Phase, in der die HbA1c-Reduktion durch Metformin+Glipizid überlegen war.

Auch der G-BA bestätigt in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Komboglyze® einen statistisch signifikanten Vorteil von Metformin+Saxagliptin in Bezug auf die Hypoglykämien

bei vergleichbarer Blutzuckersenkung (G-BA, 2013b). Hinsichtlich der Titration der Sulfonylharnstoffe merkt der G-BA zwar an, dass ein Teil der beobachteten Hypoglykämien durch die Titration bedingt sein könnte, diese Titration jedoch gemäß Fachinformation der Sulfonylharnstoffe vorgesehen sei. In der zusammenfassenden Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013e) stellt der G-BA weiterhin fest, dass 10 der 13 bis Woche 6 beobachteten Hypoglykämien bis Woche 3 (also unter der minimalen Glipizid-Dosierung) auftraten. Ein Einfluss der Titration ist somit, ebenso wie ein Einfluss der Blutzuckersenkung, für diese Hypoglykämie-Ereignisse ausgeschlossen.

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

Studie D1680L00002

Die Blutzuckerkontrolle in der Studie D1680L00002 war in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe statistisch signifikant besser, aber nicht klinisch relevant im Vergleich zur Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Zudem gab es in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien (OR [95%-KI] für bestätigte symptomatische Hypoglykämien: 0,04 [0,01;0,32]). Somit zeigte die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien einen Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin (vgl. Tabelle 4-5).

Bezüglich des Anteils an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien gezeigt haben, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Behandlungsgruppe (OR [95%-KI]: 19,13 [2,41;151,67]).

Einfluss des Ausmaßes der Blutzuckersenkung und der Titration auf die Hypoglykämien: Wie oben ausgeführt erzeugt die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen eine ausgeprägte J-Kurve, die unter Metformin+Saxagliptin deutlich weniger ausgeprägt ist. In der Studie D1680L00002 war lediglich zu Woche 12, Woche 24 und Woche 32 das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt. Langfristig betrachtet ist eine Therapie mit Metformin+Saxagliptin einer Therapie mit Metformin+Glimepirid jedoch nicht unterlegen.

Es ergab sich in der Studie D1680C00002 insgesamt ein deutlicher Vorteil für Metformin+Saxagliptin bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien. Auch außerhalb des Zeitraums, in dem das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt war, traten im Glimepirid-Arm Hypoglykämien auf. Das Auftreten dieser Ereignisse ist daher nicht durch die zeitweise stärkere Blutzuckersenkung im Glimepirid-Arm erklärbar.

Damit ergibt sich auch aus der Studie D1680L00002 für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien ein

beträchtlicher Zusatznutzen durch die bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen für Komboglyze® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studie D1680C00003 war eine Sicherheitsendpunktstudie, in der gemäß Studiendesign eine optimale Versorgung aller Patienten im Sinne einer adäquaten Blutzuckerkontrolle vorgesehen war. Die Studie war daher nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Saxagliptin gegenüber Placebo zu zeigen. Vielmehr sollte die Langzeitsicherheit einer patientenindividuellen SOC-Behandlung mit Saxagliptin gegenüber einer solchen Therapie ohne Saxagliptin untersucht werden. Daher sind beim vorliegenden Endpunkt die Studien D1680C00001 und D1680L00002 höher zu gewichten als die Studie D1680C00003.

In der Gesamtpopulation der Studie D1680C00003 wurde bei Patienten, die Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikante, jedoch nicht klinisch relevante, bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit Placebo+SOC behandelt wurden, beobachtet. Beim Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Zusatzanalysen zeigen jedoch, dass die erhöhte Anzahl an Hypoglykämien unter Saxagliptin-Behandlung nicht in mit Metformin, sondern in mit Sulfonylharnstoff, vorbehandelten Patienten aufgetreten ist (AstraZeneca, 2015b). Demnach führte die Saxagliptin-Gabe in Patienten, deren Blutzucker mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert war, nicht zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien.

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigten sich bezüglich der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c) sowie der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit zeigte die gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien für Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Metformin+Saxagliptin (vgl. Tabelle 4-5).

Des Weiteren zeigte sich in der Studienpopulation der Studie D1680C00003 zu allen Betrachtungszeitpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95% KI] bei 52 Wochen: 1,79 [1,53;2,08], bei 104 Wochen: 1,60 [1,37;1,86], bei Behandlungsende: 1,40 [1,21;1,63).

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigte sich zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der HbA1c-Wert-Senkung auf unter 7,5% ohne Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Gesamtbeurteilung der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Die NVL nennt als wichtiges Therapieziel die Erlangung einer adäquaten Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, deren Vermeidung stellt somit eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen dar. Komboglyze® wurde auf Basis der Studien D1680C00001 und D1680L00002 vom G-BA bereits ein Zusatznutzen aufgrund der Vermeidung von Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckersenkung zugesprochen (G-BA, 2013b).

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

Betrachtung von stationären Behandlungen

Studien D1680C00001 und D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der Studie D1680C00003 wurde für eine der Komponenten des sekundären zusammengesetzten Endpunkts, stationäre Aufnahme wegen Herzinsuffizienz, ein Ungleichgewicht zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen mit einer nominalen statistischen Signifikanz zuungunsten von Saxagliptin gefunden (HR [95%-KI]: 1,27 [1,07;1,51]. p=0,007) (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013; Scirica et al., 2014).

Primärer und sekundärer zusammengesetzter Endpunkt sowie der Endpunkt Gesamtmortalität waren bei Studienteilnehmern, bei denen zu Beginn der Studie eine Herzinsuffizienz vorgelegen hatte, ausgewogen (Scirica et al., 2014). Das deutet darauf hin, dass es für Studienteilnehmer mit einer bestehenden Herzinsuffizienz keine gegenüber der

Studienpopulation der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) insgesamt unterschiedlichen Behandlungseffekte gab. Studienpatienten, die wegen einer Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden, wiesen unabhängig von der Randomisierung zu Placebo oder Saxagliptin gemeinsame Merkmale auf (FDA, 2015). Ob ein besonderes Risiko für eine stationäre Aufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz vorlag, ließ sich ungeachtet der Behandlungsgruppe anhand weniger, bekannter Risikofaktoren vorhersagen. Dies waren vor allem eine Herzinsuffizienz in der Anamnese und eine eingeschränkte Nierenfunktion, beides Faktoren, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz gesichert ist (FDA, 2015). Sofern keiner dieser Faktoren vorliegt, unterliegen die Patienten keinem erhöhten Risiko einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Es konnten keine klinisch relevanten Faktoren identifiziert werden, die für ein erhöhtes Risiko (d. h. ein erhöhtes Hazard Ratio) unter Behandlung mit Saxagliptin prädiktiv sind (AstraZeneca, 2015a).

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

Außerhalb der Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) wurde weder in präklinischen oder klinischen Studien noch im Rahmen des üblichen Pharmakovigilanzsystems ein Signal für Herzinsuffizienz beobachtet. Eine gepoolte Analyse von 20 aktiv- oder placebokontrollierten Studien der Phasen II und III mit n=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-Hemmer gegenüber einem Sulfonylharnstoff gab. Ebenso wenig gab es einen Zusammenhang zwischen der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Sitagliptin (Fu et al., 2016). Eine andere kürzlich veröffentlichte Studie - "Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs" – führte zu dem Schluss, dass bei den Verwendern von Saxagliptin oder Sitagliptin kein höheres Risiko für Herzinsuffizienz beobachtet wurde als für ausgewählte andere antihyperglykämische Wirkstoffe (Toh et al., 2016).

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 traten bei den mit Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff behandelten Patienten auf keine Ereignisse bei den stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden konnte. Weiterhin zeigte die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 für die stationären Behandlungen aufgrund instabiler Angina pectoris keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Hospitalisierungen aufgrund koronarer Revaskularisation und aufgrund von Hypoglykämie traten keine Ereignisse bei den mit Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff behandelten Patienten auf, weshalb kein Hazard Ratio berechnet werden konnte. Bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Die Dauer des stationären Aufenthalts insgesamt unterschied sich ebenfalls nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Ein einzelner stationärer Aufenthalt dauerte bei Patienten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe im Mittel 6,7 Tage, in der Metformin+Placebo+SOC+Sulfonylharnstoff-Gruppe waren es im Mittel 4,2 Tage. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,5 [1,10;3,90]) zuungunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe, jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,40 [-0,15;0,94]).

Gesamtbeurteilung der Betrachtung von stationären Behandlungen

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt stationäre Behandlungen weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze® ableiten.

Betrachtung weiterer Folgekomplikationen

Neben der bereits berichteten erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität treten bei Typ-2-Diabetes mellitus weitere Folgekomplikationen im Krankheitsverlauf auf, wobei am häufigsten Vaskulopathien, Neuropathien, Nephropathien und Retinopathien sind. Diese Folgeerkrankungen beeinflussen die Krankheitsschwere, schränken die Lebenserwartung der Patienten ein und sind daher von hoher Relevanz.

Studien D1680C00001 und D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studienpopulation der Studie D1680C00003 war die Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 wies bezüglich der Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe auf (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,79]).

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

Weiterhin zeigte sich in der Zielpopulation zVT in Bezug auf die Zeit bis zur Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauerte, ein statistisch signifikanter Vorteil für die Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,23 [0,09;0,80]).

Die Studienpopulation ergab für die Veränderung der Albuminurie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die übrigen Folgekomplikationen zeigten sich keine statistisch signifikanten bzw. keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Albuminurie ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Diese kann unbehandelt bis zum kompletten Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer für den Patienten sehr belastenden Dialysebehandlung führen. Des Weiteren ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion auch ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2013).

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

Gesamtbeurteilung der weiteren Folgekomplikationen

Im Verlauf der Typ-2-Diabetes-Erkrankung kann es zu Durchblutungsstörungen der Extremitäten kommen, die zu typischerweise zu belastungsabhängigen Schmerzen führen. Wenn die Blutgefäße stark verengt sind, kann eine periphere Revaskularisation, die operative Wiederherstellung der Durchblutung z. B durch Stents, notwendig werden. Die Vermeidung peripherer Revaskularisationen stellt eine Abschwächung schwerwiegender Folgekomplikationen dar.

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

Aus den Ergebnissen für die Folgekomplikationen gefäßbedingte nichtkardiale und nicht zerebrale Morbidität (gemessen als Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation und Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauerte)) lässt sich daher ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Komboglyze® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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[17], dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich (Perk et al., 2012), welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetes-Patienten darstellt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Insbesondere der Anteil der Körperfettmasse korreliert positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und es scheint, dass eine Verringerung der Fettmasse vor diesen Risikofaktoren schützen kann (Vega et al., 2006). Sämtliche nationale und internationale Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus empfehlen daher eine Gewichtsreduktion als wesentliche Grundlage der Behandlung. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher ein wichtiger Teil der Diabetestherapie. Bereits geringfügige Veränderungen des Körpergewichts haben erheblichen Einfluss auf verschiedenste metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck (Fortmann et al., 1988; Arambasic et al., 2013). Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzsolt et al., 2010).

Veränderungen des Körpergewichts können sich auch auf den psychischen Zustand der Patienten positiv auswirken. Die Studie Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD) war eine fünfjährige, prospektive Beobachtungsstudie, die den Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Depression bei erwachsenen Patienten mit und ohne Diabetes zwischen 2004 und 2009 anhand des Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9)-Scores untersuchte (Grandy, 2012). In der Gruppe der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus verbesserte sich der Depressions-Score um mindestens einen Punkt bei mehr Patienten, die an Gewicht verloren hatten, als bei Patienten, die an Gewicht zugenommen hatten. Außerdem zeigten weniger Patienten, die an Gewicht abgenommen hatten, eine Verschlechterung des Depressions-Scores und des Schweregrads der Depression als Patienten, die an Gewicht zugenommen hatten. Der Schweregrad der Depression verbesserte sich bei mehr Diabetes-Patienten, die mehr als 3% bzw. mehr als 5% an Gewicht abgenommen hatten, als bei Patienten, die an Gewicht zugenommen hatten. Die Unterschiede waren statistisch signifikant.

Die Beeinflussung des psychischen Zustands durch Gewichtsverlust bzw. Gewichtszunahme unterstreicht die Patientenrelevanz des Endpunkts Gewichtsverlust und damit die Bedeutung

[17] Vorliegen einer viszeralen Adipositas (Bauchumfang: Männer >94 cm, Frauen >80 cm) und mindestens zwei weitere Merkmale: erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin, Bluthochdruck bzw. eine bereits behandelte Hypertonie, erhöhte Nüchternplasmaglukosespiegel oder ein bereits diagnostizierter Typ-2-Diabetes.

von Diabetestherapien, die sich günstig auf das Gewicht der Typ-2-Diabetes-Patienten auswirken.

Studie D1680C00001

In der Studie D1680C00001 hatten statistisch signifikant mehr Patienten in der Metformin+Glipizid-Gruppe als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangsgewicht mehr als 5% an Gewicht zugenommen (OR [95%-KI]: 0,26 [0,14;0,46] bzw. 0,25 [0,15;0,42]). Zusätzlich hatten statistisch signifikant mehr Patienten eine Gewichtsabnahme von mehr als 5% unter Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen (OR [95%-KI]: 6,20 [3,30;11,63] bzw. 4,22 [2,51;7,09]). Dadurch ergibt sich eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Symptomen bzw. Nebenwirkungen. Die anhaltende Gewichtsreduktion unterstützt das Erreichen eines wichtigen Therapieziels in der Diabetesbehandlung. Durch die bedeutsame Vermeidung relevanter Gewichtszunahmen (>5%) ergibt sich aus der Studie D1680C00001 für Komboglyze® ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Studie D1680L00002

In der Studie D1680L00002 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gewichtsveränderung von >5%.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

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

Somit kann aus den Ergebnissen der Studie D1680C00003 weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze® abgeleitet werden.

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der Studie D1680C00001 eine anhaltende Gewichtsreduktion und damit die bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Die Vermeidung einer Gewichtszunahme, die häufig die Folge einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist, stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Daraus ergibt sich hinsichtlich der Gewichtsveränderung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Komboglyze® gegenüber Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin. Auch die aktuelle Leitlinie der Deutschen Adipositas Gesellschaft empfiehlt Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem BMI $\geq$30 kg/m^2 bei unzureichender glykämischer Kontrolle (HbA1c-Zielbereich 6,5-7,5%) unter Metformin keine Therapie mit Sulfonylharnstoffen/Gliniden (Deutsche Adipositas Gesellschaft et al., 2014).

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D)

Studien D1680C00001 und D1680L00002

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Weder für die Studienpopulation noch für die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 gab es statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Behandlungsunterschiede bezüglich der visuellen Analogskala des Gesundheitsfragebogens EQ-5D (EQ-5D VAS).

Gesamtbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Studien D1680C00001 und D1680L00002

Die beiden Gruppen in der Studie D1680C00001 unterschieden sich nach 52 Wochen und 104 Wochen nicht statistisch signifikant bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, bezüglich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und des Studienabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden.

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

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 ergab sich gegenüber Sulfonylharnstoff ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,08 [0,01;0,58]). In Bezug auf die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Es zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auffälligkeiten der Leber zugunsten der Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,10 [0,02;0,54]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Unter der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin traten insgesamt weniger unerwünschte Ereignisse und weniger Auffälligkeiten der Leber als in der Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppe auf.

Damit ergibt sich aus der Studie D1680C00003 für die unerwünschten Ereignisse ein beträchtlicher Zusatznutzen für Komboglyze® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

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

Subgruppenanalysen

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

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Tabelle 4-120: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**D1680C00001**	**D1680L00002**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Gesamtmortalität (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**0,17 [0,06;0,59]**	**Anhaltspunkt für erheblichen ZN**
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität				
Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI])	1,19 [0,46;3,07][1] 1,18 [0,55;2,51][2]	1,13 [0,44;2,94]	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Kombinierter Endpunkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,53 [0,16;3,29]	Kein ZN/Schaden
Kardiovaskulärer Tod (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,19 [0,05;1,23]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Schlaganfall (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Alle Schlaganfälle (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien				
HbA1c-Senkung (MWD (SE) [95%-KI])	0,11 (0,076) [-0,04;0,26][1] -0,01 (0,079) [-0,16;0,15][2]	**0,18 (0,075) [0,03;0,33]**[a]	-0,41 (0,219) [-0,84;0,02][1] 0,08 (0,228) [-0,37;0,52][2] 0,20 (0,228) [-0,25;0,65][3]	Kein ZN/Schaden
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	**0,02 [0,00;0,33][1]** **0,02 [0,00;0,30][2]**	**0,04 [0,01;0,32]**	0,31 [0,02;6,09][1] 0,48 [0,03;8,98][2] 0,48 [0,03;8,98][3]	**Beleg für beträchtlichen ZN**
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	Nicht berechenbar[1] Nicht berechenbar[2]	0,18 [0,01;3,73]	0,22 [0,01;4,67]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung	**Zusatznutzen[1]** **Zusatznutzen[2]**	**Zusatznutzen**	Kein Zusatznutzen[1] Kein Zusatznutzen[2] Kein Zusatznutzen[3]	**Beleg für beträchtlichen ZN**

Endpunkt	**D1680C00001**	**D1680L00002**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	**2,14 [1,26;3,62]**[1] **2,29 [1,35;3,88]**[2]	**19,13 [2,41;151,67]**	2,14 [0,46;9,97][1] 0,58 [0,17;2,03][2] 0,59 [0,17;2,04][3] 0,69 [0,21;2,35][4]	**Beleg für beträchtlichen ZN**
Stationäre Behandlungen				
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von…				
Herzinsuffizienz (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
instabiler Angina pectoris (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,19 [0,03;3,60]	Kein ZN/Schaden
koronarer Revasku-larisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Hypoglykämie (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Patienten mit stationärem Aufenthalt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,60 [0,24;1,49]	Kein ZN/Schaden
Gesamtdauer pro Patient (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	2,3 (2,043) [-1,70;6,30]	Kein ZN/Schaden
Dauer pro Aufenthalt (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**2,5 (0,717) [1,10;3,90]**[a]	Kein ZN/Schaden
Weitere Folgekomplikationen				
Zeit bis zur/zum ersten…				
Amputation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
peripheren Revasku-larisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**0,03 [0,00;0,79]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**
symptomatischen renalen Ereignis (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
chronischen Dialyse und/oder Nieren-transplantation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht berechenbar	Kein ZN/Schaden
Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,06 [0,00;1,42]	Kein ZN/Schaden
Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**0,23 [0,09;0,80]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**

Endpunkt	**D1680C00001**	**D1680L00002**	**D1680C00003 (ZP zVT)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin – Quotienten (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	-2,55 (2,459) [-7,37;2,27][1] -13,67 (13,853) [-40,82;13,48][2] -12,03 (14,536) [-40,52;16,46][3]	Kein ZN/Schaden
Änderungen der Albuminurie (OR [95%-KI])[5]	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Gewichtsveränderung				
Patienten mit Gewichts-zunahme >5% (OR [95%-KI])	**0,26 [0,14;0,46][1]** **0,25 [0,15;0,42][2]**	0,93 [0,36;2,41]	0,75 [0,17;3,33][1] 0,50 [0,10;2,41][2] 0,37 [0,11;1,17][3]	**Hinweis auf beträchtlichen ZN**
Patienten mit Gewichts-reduktion >5% (OR [95%-KI])	**6,20 [3,30;11,63][1]** **4,22 [2,51;7,09][2]**	1,65 [0,63;4,32]	1,07 [0,24;4,76][1] 2,37 [0,30;18,81][2] 0,97 [0,27;3,45][3]	**Hinweis auf beträchtlichen ZN**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)[5]	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE (OR [95%-KI])	0,75 [0,51;1,11][1] 0,72 [0,48;1,08][2]	1,17 [0,76;1,78]	**0,08 [0,01;0,58]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**
Gesamtrate SUE (OR [95%-KI])	1,43 [0,72;2,82][1] 0,91 [0,52;1,56][2]	1,47 [0,76;2,85]	0,44 [0,18;1,05]	Kein ZN/Schaden
Studienabbrüche aufgrund von UE (OR [95%-KI])	1,11 [0,50;2,45][1] 1,28 [0,59;2,78][2]	3,44 [0,94;12,55]	1,02 [0,13;7,90]	Kein ZN/Schaden
UE von speziellem Interesse (OR [95%-KI])[3]				
Auffälligkeiten der Leber (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht erhoben	**0,10 [0,02;0,54]**	**Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN**

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzens; ZP: Zielpopulation; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

a: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant

[1] 52 Wochen

[2] 104 Wochen

[3] Behandlungsende

[4] LOCF

[5] Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Komboglyze® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff)

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

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus weisen häufig makro- und mikrovaskuläre Begleit- und Folgeerkrankungen auf (Häussler et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei Typ-2-Diabetes-Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Matthaei et al., 2009; Häussler et al., 2010; Kellerer und Häring, 2011); beispielsweise ist die Rate für kardiovaskulären Tod bei Typ-2-Diabetes-Patienten etwa 1,7-mal höher als bei Erwachsenen ohne Diabetes (American Diabetes Association, 2016). Makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen resultieren in Schädigungen der großen und kleinen Blutgefäße. Insbesondere infolge von arteriosklerotischer Verengung der Herzkranzgefäße kommt es zu einer schlechteren Durchblutung und somit zu einer Sauerstoffmangelversorgung des Herzmuskels. Hierdurch ist das makrovaskuläre Risiko vor allem für koronare Herzkrankheiten, Myokardinfarkt, Schlaganfälle sowie periphere arterielle Verschlusskrankheiten deutlich erhöht. Der mit dem Typ-2-Diabetes mellitus vielfach einhergehende Bluthochdruck steigert das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten zusätzlich. So weisen Typ-2-Diabetes-Patienten mit arterieller Hypertonie ein viermal höheres kardiovaskuläres Risiko als Nicht-Diabetiker auf. Todesursache ist bei etwa 50% der Betroffenen ein Myokardinfarkt bei koronarer Herzkrankheit und in 30% der Fälle ein Schlaganfall (dokteronline.com, 2014).

Ein Myokardinfarkt ist für den Betroffenen ein lebensbedrohliches Ereignis, dass 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 von neuer antidiabetischer Arzneimittel bereits vor Marktzulassung (FDA, 2008a). Die Studie D1680C00003 war als Langzeitstudie zur Untersuchung der kardio- bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität unter einer Saxagliptintherapie zusätzlich zu einer optimierten Begleittherapie (Standard of Care, SOC) im Vergleich zu einer optimierten Begleittherapie ohne Saxagliptin angelegt. Die Ergebnisse der Studie D1680C00003 – zusammen mit denen der Studien D1680C00001 und D1680L00002 – weisen den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze®, insbesondere unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nach.

Die kardiovaskuläre Sicherheit (Morbidität und Mortalität) von Sulfonylharnstoffen konnte auf Grundlage der bestehenden Evidenz noch nicht abschließend bewertet werden, weshalb weitere prospektive Evidenz notwendig ist (AMS GmbH, 2014). Zudem lässt die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe im Behandlungsverlauf oftmals nach. Außerdem bewirken sie häufig eine Gewichtszunahme und das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien. Dementsprechend verlieren die Sulfonylharnstoffe im Versorgungsalltag an Bedeutung. Die Daten der Studie D1680C00003, die für das vorliegende Anwendungsgebiet post hoc analysiert wurden, bestätigen die verringerte Relevanz der Verabreichung der Sulfonylharnstoffe im aktuellen, weltweiten Versorgungsalltag der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Dies zeigt, dass für die meisten Patienten eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen als nicht geeignet angesehen wird und daher die Versorgungsanteile in der Praxis zurückgehen.

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

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse mit der Evidenzstufe 1b ergibt sich insgesamt **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen einer Therapie mit Komboglyze® im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff**. Dieser Zusatznutzen begründet sich zum einen auf der in den Studien D1680C00001 und D1680L00002 gezeigten bedeutsamen Vermeidung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle, die für die Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich sein können. Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. Zudem mindert das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch der G-BA begründete den

Zusatznutzen von Komboglyze® mit einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) (G-BA, 2013b). Aus der Studie D1680C00001 ergab sich außerdem ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf die Gewichtsveränderung. Das Körpergewicht hat einen wichtigen Einfluss auf metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck. Zudem korreliert der Anteil der Körperfettmasse positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher ein wichtiger Teil der Diabetestherapie.

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

Auch die Ergebnisse im Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen die Sicherheit von Saxagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin. Die Daten aus der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 zeigen im Hinblick auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit Komboglyze® und einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff. Bezüglich der Gesamtmortalität zeigte sich sogar ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Komboglyze®. In der Gesamtabwägung des Zusatznutzens werden jedoch Ergebnisse mit der Aussagesicherheit „Beleg“ vorrangig betrachtet.. Außerdem zeigt sich ein Vorteil für Komboglyze® für die Folgekomplikationen gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität (gemessen als Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation) sowie Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauerte). Im Verlauf der Typ-2-Diabetes-Erkrankung kann es zu Durchblutungsstörungen der Extremitäten kommen, die zu typischerweise zu belastungsabhängigen Schmerzen führen. Wenn die Blutgefäße stark verengt sind, kann eine periphere Revaskularisation, die operative Wiederherstellung der Durchblutung z. B durch Stents, notwendig werden. Das diabetesbedingte Risiko für makro- und mikroangiopathische Folgekomplikationen erhöht sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine große Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Auch für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und für das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse „Auffälligkeiten der Leber“ zeigte die Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 einen Vorteil für Komboglyze® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff. Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern.

Insgesamt konnte der bereits in der Erstbewertung festgestellte Zusatznutzen von Komboglyze® erneut nachgewiesen und dadurch bestätigt werden. Mittels der dargestellten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie aus Saxagliptin+Metformin anhand der Zielpopulation zVT der Studie D1680C00003 konnte auch die Langzeitsicherheit dieser Wirkstoffkombination nachgewiesen und somit die Befristungsgründe des G-BA vollumfänglich adressiert und ausgeräumt werden.

Darüber hinaus sind weitere zusatznutzenrelevante Aspekte aufzuführen, welche durch die Bewertung auf Endpunktebene nicht erfasst werden können. Da Komboglyze® im Gegensatz zu der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin als eine Tablette verabreicht wird, sinkt potenziell die Anzahl der einzunehmenden Tabletten, wodurch der Komfort für die Patienten und auch die Compliance steigt. Die Anwenderfreundlichkeit von Komboglyze® ergibt sich zudem daraus, dass die Dosis der enthaltenen Wirkstoffe, im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen, nicht fortlaufend während der Behandlung angepasst werden muss (Ahren, 2011). Für die Dosistitrierung von Sulfonylharnstoffen sind häufige Blut- und Harnzuckermessungen sowie Arztbesuche notwendig, die dem Patienten bei der Einnahme von Komboglyze® erspart bleiben.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: 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 der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden	beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine 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[18], Molenberghs 2010[19]). 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[20]) 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[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

---

[18] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[19] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[20] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[21] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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**
D1680C00001 (CV181054)	A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulfonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone	**Studienbericht** (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011) inklusive Zusatzanalysen **Registereinträge** *clinicaltrials.gov* [NCT00575588}] (ClinicalTrials.gov, 2016c) *WHO ICTRP* [EUCTR2007-003998-55-FI] (ICTRP Search Portal, 2016d) *EU-CTR* [2007-003998-55] (EU Clinical Trials Register, 2016c) *PharmNet.Bund* [2007-003998-55-4033564] (PharmNet.Bund, 2016c) **Publikationen** (Göke et al., 2010; Göke et al., 2013)
D1680L00002	A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase 3b/4 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy	**Studienbericht** (AstraZeneca, 2012) inklusive Zusatzanalysen **Registereinträge** *clinicaltrials.gov* [NCT01006603] (ClinicalTrials.gov, 2016b) *WHO ICTRP* [NCT01006603] (ICTRP Search Portal, 2016c) [EUCTR2009-012816-41-SE] (ICTRP Search Portal, 2016b) *EU-CTR* [2009-012816-41] (EU Clinical Trials Register, 2016b) *PharmNet.Bund* [2009-012816-41-4035499] (PharmNet.Bund, 2016a) **Publikationen** (Schernthaner et al., 2015)

Studie	Titel	Quellen
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	SAVOR - Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IV Trial to Evaluate the Effect of Saxagliptin on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes	**Studienbericht** (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013) inklusive Zusatzanalysen **Registereinträge** *clinicaltrials.gov* [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016a) *WHO ICTRP* [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016a) *EU-CTR* [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016a) *PharmNet.Bund* [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016b) **Publikationen** (Scirica et al., 2011; Krempf, 2013; Mosenzon et al., 2013; Scirica et al., 2013; Spinar und Smahelova, 2013; Krempf, 2014; Raz et al., 2014; Scirica et al., 2014; Leibowitz et al., 2015; Leiter et al., 2015; Mosenzon et al., 2015; Udell et al., 2015; Cavender et al., 2016)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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] Ahren, B. 2011. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes? *Current diabetes reports,* 11**,** 83-90.

[2] Alvarez Guisasola, F., Tofe Povedano, S., Krishnarajah, G., et al. 2008. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes, obesity & metabolism,* 10 Suppl 1**,** 25-32.

[3] American Diabetes Association. 2016. Statistics About Diabetes. Verfügbar: http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/ [Aufgerufen am 25.05.2016].

[4] AMS GmbH 2014. Anhang 1. Literatur-Recherche zur Untersuchung des Sicherheitsprofils (Hypoglykämien, Gewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignitäten) von Sulfonylharnstoffen.

[5] 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.

[6] AstraZeneca. 2012. A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase 3b/4 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy.

[7] AstraZeneca. 2015a. Fachinformation Komboglyze®, Stand 10/2015.

[8] AstraZeneca. 2015b. SAVOR sNDAs for Onglyza (22-350/S-014) and Kombiglyze XR (200-678/S-013). Briefing Document for Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. Verfügbar: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM442061.pdf [Aufgerufen am 05.04.2016].

[9] AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. 2011. A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulfonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone.

[10] 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.

[11] Barnett, A. H., Cradock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract,* 64**,** 1121-9.

[12] 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.

[13] Brooks, R. 1996. EuroQol: the current state of play. *Health policy,* 37**,** 53-72.

[14] Brunschier, Johnsson, Bouslouk, et al. 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V, Beratungsanforderung 2011-B-020, Saxagliptin/Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus.

[15] 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.

[16] 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.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung [Aufgerufen am 10.02.2015].

[17] 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.

[18] ClinicalTrials.gov. 2016a. NCT01107886 - Titel: Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications

(SAVOR- TIMI 53). Verfügbar: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01107886 [Aufgerufen am 04.04.2016].

[19] ClinicalTrials.gov. 2016b. NCT01006603 - Titel: Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin (GENERATION). Verfügbar: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006603 [Aufgerufen am 04.04.2016].

[20] ClinicalTrials.gov. 2016c. NCT00575588 - Titel: 52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period. Verfügbar: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00575588 [Aufgerufen am 04.04.2016].

[21] 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.

[22] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current medical research and opinion,* 21**,** 1477-83.

[23] 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.

[24] 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.

[25] DeFronzo, R. A., Hissa, M. N., Garber, A. J., et al. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care,* 32**,** 1649-55.

[26] Deutsche Adipositas Gesellschaft, e. V., Deutsche Diabetes Gesellschaft, e. V., Deutsche Gesellschaft für Ernährung, e. V., et al. 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].

[27] 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].

[28] 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].

[29] 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].

[30] 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].

[31] dokteronline.com. 2014. Diabetes und das Herz. Verfügbar: http://www.dokteronline.com/de/blog/diabetes-erhoht-das-kardiovaskulare-risiko/ [Aufgerufen am 25.05.2016].

[32] Ehlers, P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *klinikarzt,* 40 (6+7)**,** 296-299.

[33] 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].

[34] 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].

[35] EU Clinical Trials Register. 2016a. 2009-017358-10 - Titel: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IV Trial to Evaluate the Effect of Saxagl. Verfügbar: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017358-10 [Aufgerufen am 05.04.2016].

[36] EU Clinical Trials Register. 2016b. 2009-012816-41 - Titel: A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Ty. Verfügbar: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41 [Aufgerufen am 05.04.2016].

[37] EU Clinical Trials Register. 2016c. 2007-003998-55 - Titel: A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxaglipti. Verfügbar: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55 [Aufgerufen am 05.04.2016].

[38] EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy,* 16**,** 199-208.

[39] FDA. 2008a. 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].

[40] FDA. 2008b. 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].

[41] 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].

[42] 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.

[43] 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.

[44] Freichel, M., Mengel, K. 2014. Antidiabetika. *In:* SCHWABE U., P. D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2014.* Springer.

[45] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care,* 34 Suppl 2**,** S132-7.

[46] 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.

[47] 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].

[48] 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].

[49] 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].

[50] 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].

[51] 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/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].

[52] G-BA. 2013c. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013. *BAnz AT 05.06.2013 B2* [Online]. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2014].

[53] G-BA. 2013d. 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. 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].

[54] G-BA. 2013e. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2577/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_ZD.pdf [Aufgerufen am 12.01.2015].

[55] G-BA 2014a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-081 Saxagliptin+Metformin.

[56] G-BA. 2014b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) vom 23. Januar 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1899/2014-01-23_AM-RL-III_Studie%20%C2%A792-Glinide_BAnz.pdf [Aufgerufen am 13.01.2015].

[57] G-BA. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2185/2015-02-19_AM-RL-XII_Saxagliptin_Metformin_2012-11-15-D-041_Fristverl.pdf [Aufgerufen am 11.03.2015].

[58] Göke, B., Gallwitz, B., Eriksson, J., et al. 2010. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *International journal of clinical practice,* 64**,** 1619-31.

[59] Göke, B., Gallwitz, B., Eriksson, J. G., et al. 2013. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: Long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *International journal of clinical practice,* 67**,** 307-16.

[60] 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.

[61] 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.

[62] 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].

[63] 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.

[64] 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.

[65] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ,* 327**,** 557-60.

[66] Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., et al. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 359**,** 1577-89.

[67] Holstein, A., Plaschke, A. & Egberts, E. H. 2003. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia--a prospective population-based study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association,* 111**,** 364-9.

[68] Holstein, A., Patzer, O. M., Machalke, K., et al. 2012. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care,* 35**,** 972-5.

[69] ICTRP Search Portal. 2016a. 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].

[70] ICTRP Search Portal. 2016b. EUCTR2009-012816-41-SE - Titel: A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Generation. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012816-41-SE [Aufgerufen am 05.04.2016].

[71] ICTRP Search Portal. 2016c. NCT01006603 - Titel: Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006603 [Aufgerufen am 05.04.2016].

[72] ICTRP Search Portal. 2016d. EUCTR2007-003998-55-FI - Titel: A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003998-55-FI [Aufgerufen am 05.04.2016].

[73] IMS Health. 2016. IMS® Disease Analyzer. Diabetes. Analysen im Rahmen des Value Dossiers Komboglyze. Dosierung Metformin und Patientencharakteristika 2014. Datenstand: 11/2015.

[74] 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.

[75] 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.

[76] IQWiG. 2007. IQWiG-Berichte - 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].

[77] 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].

[78] IQWiG. 2009b. IQWiG-Berichte - Nr. 65: Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2 Stand: 14.10.2009. Verfügbar: www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 19.2.2015].

[79] 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].

[80] IQWiG. 2013. IQWiG-Berichte – Nr. 152: Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13_A12-16_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf [Aufgerufen am 01.12.2014].

[81] 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].

[82] 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.

[83] 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.

[84] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine,* 355**,** 2427-43.

[85] Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011 Epidemiologie, Klinik, 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.

[86] 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].

[87] 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.

[88] 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.

[89] 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.

[90] 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.

[91] Liebl A., Neiß A., Spannheimer A., et al. 2001. Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. *Dtsch. Med. Wschr.,* 126**,** 585-589.

[92] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care,* 6**,** 197-202.

[93] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009,* 4**,** 32-64.

[94] 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.

[95] 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.

[96] 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).

[97] Parks, M. 2011. Center for drug evaluation and research. Summary review: linagliptin. Application Number: 201280Orig1s000. Verfügbar: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201280Orig1s000SumR.pdf [Aufgerufen am 09.02.2015].

[98] 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.

[99] 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.

[100] Pettersson, B., Rosenqvist, U., Deleskog, A., et al. 2011. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes research and clinical practice,* 92**,** 19-25.

[101] PharmNet.Bund. 2016a. 2009-012816-41-4035499 - Titel: A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. Verfügbar: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Aufgerufen am 05.04.2016].

[102] PharmNet.Bund. 2016b. 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].

[103] PharmNet.Bund. 2016c. 2007-003998-55-4033564 - Titel: A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. Verfügbar: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Aufgerufen am 05.04.2016].

[104] 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.

[105] Ray, K. K., Seshasai, S. R., Wijesuriya, S., et al. 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet,* 373**,** 1765-72.

[106] 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.

[107] 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].

[108] Schernthaner, G., Duran-Garcia, S., Hanefeld, M., et al. 2015. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes, obesity & metabolism,* 17**,** 630-8.

[109] 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.

[110] 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.

[111] 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.

[112] 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.

[113] Spinar, J. & Smahelova, A. 2013. SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. . *Vnitrni Lekarstvi,* 59**,** 1003-1007.

[114] 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.

[115] 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.

[116] 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.

[117] UKPDS 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.

[118] 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.

[119] Vexiau, P., Mavros, P., Krishnarajah, G., et al. 2008. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes, obesity & metabolism,* 10 Suppl 1**,** 16-24.

[120] Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie. 69. Jahrestagung der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) in New Orleans, 5. bis 9. Juni 2009.

[121] 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.

[122] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA,* 94**,** 451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.04.2016
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis Februar 2016
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	16322
2	diabet*.mp.	38145
3	NIDDM.mp.	970
4	T2DM.mp.	1888
5	1 or 2 or 3 or 4	38290
6	saxagliptin.mp.	138
7	onglyza.mp.	5
8	komboglyze.mp.	0
9	6 or 7 or 8	138
10	5 and 9	132

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.04.2016
Zeitsegment	1947 bis 31.03.2016
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	735498
2	diabet*.mp.	871176
3	NIDDM.mp.	8043
4	T2DM.mp.	18816
5	1 or 2 or 3 or 4	875694
6	saxagliptin.mp.	1921
7	onglyza.mp.	245
8	komboglyze.mp.	8
9	6 or 7 or 8	1924
10	5 and 9	1769
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1311649
12	10 and 11	816

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.04.2016
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	343992
2	diabet*.mp.	526797
3	NIDDM.mp.	6832
4	T2DM.mp.	9707
5	1 or 2 or 3 or 4	528476
6	saxagliptin.mp.	396
7	onglyza.mp.	9
8	komboglyze.mp.	0
9	6 or 7 or 8	397
10	5 and 9	354
11	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	688506
12	10 and 11	146

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	04.04.2016
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (saxagliptin OR BMS-477118) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	72

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.04.2016
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (saxagliptin OR BMS-477118) [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	104

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.04.2016
Suchstrategie	Diabetes AND (Saxagliptin OR BMS-477118) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	32

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.04.2016
Suchstrategie	(?Saxagliptin? [Active Substance] ODER ?BMS-477118 ? [Active Substance]) UND Diabetes [Medical condition] AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Metformin+Saxagliptin) für direkte Vergleiche

#	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1.	Di Lenarda A., Candido R., Cioffi G. and Bossi A. C.. 2014. [The SAVOR-TIMI 53 study]. Giornale Italiano di Cardiologia, 15(6): 335-9	Keine Vollpublikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-A1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-8
Clinicaltrials.gov	72	69 (Position 1-69)	3
ICTRP	104	100 (Position 70-169)	4
EU-CTR	32	29 (Position 170-198)	3
PharmNet.Bund	11	8 (Position 199-206)	3
Summe	Σ=219	Σ=206	Σ=13

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT00121641	Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121641	Falsche Population
2.	NCT00121667	Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121667	Falsche Vergleichstherapie
3.	NCT00295633	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With TZD Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295633	Falsche Intervention
4.	NCT00313313	A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313313	Falsche Intervention

#	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.	NCT00614939	Treatment Effect of Saxagliptin Compared With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614939	Falsche Population
9.	NCT00661362	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661362	Falsche Vergleichstherapie
10.	NCT00666458	18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Studiendauer zu kurz
11.	NCT00683657	Safety and Efficacy Study of Subjects That Are Taking Saxagliptin Added Onto Metformin XR Compared to Subjects Taking Metformin XR Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683657	Studiendauer zu kurz
12.	NCT00698932	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698932	Falsche Intervention
13.	NCT00757588	Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757588	Falsche Intervention
14.	NCT00857558	A Phase 2 Study of OPC-262 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857558	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
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	Studiendauer zu kurz
20.	NCT01006590	Efficacy and Tolerability of Saxagliptin add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006590	Falsche Vergleichstherapie
21.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128153	Falsche Intervention
22.	NCT01162876	A Clinical Pharmacology Study of Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162876	Falsche Intervention
23.	NCT01204775	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204775	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
24.	NCT01206647	Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206647	Falsche Population
25.	NCT01242228	A Study to Assess the Safety and Efficacy of ASP1941 in Combination With Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Keine RCT
26.	NCT01267448	Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01267448	Studiendauer zu kurz
27.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319357	Studiendauer zu kurz
28.	NCT01434186	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination With Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434186	Falsche Population
29.	NCT01527747	Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527747	Studiendauer zu kurz
30.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552018	Studiendauer zu kurz
31.	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007	Falsche Vergleichstherapie
32.	NCT01608724	The Efficacy and Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608724	Keine RCT
33.	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
34.	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320	Falsche Vergleichstherapie
35.	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using „Biphase-Hyperglycemic Clamp“. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Falsche Population
36.	NCT01765270	Mechanistic Assessment of the Properties of Saxagliptin in Subjects Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765270	Studiendauer zu kurz
37.	NCT01768208	Metabolomic Variations in the Saxagliptin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768208	Keine RCT
38.	NCT01782261	Incretin Effect on the Immunological Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782261	Falsche Population
39.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922817	Falsche Population
40.	NCT01960205	Effect of Saxagliptin on Pre-Diabetes Mellitus and Obesity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960205	Falsche Population
41.	NCT02024477	Effect of Saxagliptin on EPCs as a Cellular Biomarker for Evaluating Endothelial Dysfunction in Early Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024477	Studiendauer zu kurz
42.	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Studiendauer zu kurz
43.	NCT02104739	Effects of Antidiabetic Medications on the Postprandial State in Prediabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104739	Falsche Population
44.	NCT02104804	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104804	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
45.	NCT02182895	Safety and Efficacy of Saxagliptin for Glycemic Control in Non-Critically Ill Hospitalized Patient. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182895	Studiendauer zu kurz
46.	NCT02243176	24-Week, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Open-label, Active Controlled Phase IV Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Saxagliptin Compared With Acarbose When in Combination With Metformin in Patients With T2D Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243176	Falsche Vergleichstherapie
47.	NCT02273050	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin IR Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Drug 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
48.	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 Intervention
49.	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Falsche Intervention
50.	NCT02285985	Effects of Saxagliptin on Adipose Tissue Inflammation in Humans. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285985	Studiendauer zu kurz
51.	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081	Studiendauer zu kurz
52.	NCT02307695	The Effect of Saxagliptin on Glucose Fluctuation and Immune Regulation in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307695	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
53.	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Keine RCT
54.	NCT02315495	Combining Saxagliptin and Acarbose to Improve Postprandial Glycaemia in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315495	Studiendauer zu kurz
55.	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Falsche Vergleichstherapie
56.	NCT02377388	Saxagliptin and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377388	Studiendauer zu kurz
57.	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Falsche Intervention
58.	NCT02407899	Protective Effects of Saxagliptin (And Vitamin D3) on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407899	Falsche Population
59.	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long - Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Without Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612	Falsche Intervention
60.	NCT02462369	Saxagliptin‘s Effects on Microalbuminuria Improvement in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462369	Keine Ergebnisse
61.	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404	Falsche Intervention
62.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481479	Keine RCT

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
63.	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Falsche Intervention
64.	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabestes and CKD3. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935	Falsche Intervention
65.	NCT02551874	A 24 Week International, Open-Label Trial With a 28 Week Extension to Evaluate the Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulfonylurea Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874	Falsche Intervention
66.	NCT02583438	Evaluate the Effect of Saxagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583438	Keine RCT
67.	NCT02597101	Anti-Inflammatory Small Drug Adjunctive Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597101	Falsche Intervention
68.	NCT02605772	Safety and Efficacy of Acarbose+Saxagliptin Compared With Metformin+Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605772	Falsche Intervention
69.	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094	Falsche Intervention
WHO ICTRP			
70.	ChiCTR-IOR-15005939	Efficacy and safety of saxagliptin-initiate new stepwise triple anti-hyperglycemic therapy in drug-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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
71.	ChiCTR-IPR-14005716	Comparative efficacy and safety of saxagliptin combination therapy with acarbose, or gliclazide modified release (MR), or metformin therapy in drug na?ve patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005716	Falsche Intervention
72.	ChiCTR-TRC-13003858	The study of Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor's efficacy and safety when it is applied on type 2 diabetes whose blood suger was poorly controlled with original oral antidiabetic drug. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003858	Falsche Vergleichstherapie
73.	CTRI/2009/091/000217	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Indian Patients with Type 2 Diabetes inadequate glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000217	Falsche Intervention
74.	EUCTR2006-000006-23-HU	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000006-23-HU	Falsche Vergleichstherapie
75.	EUCTR2007-004951-12-LV	A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment (Moderate, Severe, and End-Stage) with an additional 40-week, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Long-term Observational Period. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004951-12-LV	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
76.	EUCTR2007-006095-11-SE	An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformin in Comparison with Sitagliptin in combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Studiendauer zu kurz
77.	EUCTR2009-012775-10-DE	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Sub-Maximal Doses of Metformin - Prompt. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012775-10-DE	Falsche Vergleichstherapie
78.	EUCTR2009-016745-25-DE	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016745-25-DE	Falsche Population
79.	EUCTR2010-018979-16-DE	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES - ESENDI. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018979-16-DE	Falsche Vergleichstherapie
80.	EUCTR2010-019428-30-GB	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb 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
81.	EUCTR2012-002407-18-GB	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002407-18-GB	Falsche Population
82.	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
83.	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
84.	EUCTR2014-003788-39-DE	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003788-39-DE	Falsche Intervention
85.	EUCTR2015-002376-24-DE	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptinin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE	Falsche Intervention
86.	EUCTR2015-002417-29-LV	Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Falsche Vergleichstherapie
87.	EUCTR2015-002676-24-ES	A study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin and dapagliflozin in combination with saxagliptin in type 2 diabetes with kidney disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002676-24-ES	Falsche Intervention
88.	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 Vergleichstherapie
89.	EUCTR2015-005549-30-SE	A study to assess direct and indirect effects of the drug dapagliflozin on pancreatic cells in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
90.	JPRN-UMIN000015685	Investigation of the impact of DPP-4 inhibition on serum brain natriuretic peptide level of diabetic patients with congestive heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Keine RCT
91.	JPRN-UMIN000018445	Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in diabetic patients undergoing hemodialysis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018445	Falsche Intervention
92.	NCT00121641	Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121641	Falsche Population
93.	NCT00121667	Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121667	Falsche Vergleichstherapie
94.	NCT00295633	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With TZD Therapy Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295633	Falsche Intervention
95.	NCT00313313	A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313313	Falsche Intervention
96.	NCT00316082	Study of BMS-477118 as Monotherapy With Titration in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00316082	Falsche Intervention
97.	NCT00327015	A Phase 3 Study of BMS-477118 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327015	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
98.	NCT00374907	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00374907	Falsche Intervention
99.	NCT00661362	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00661362	Falsche Vergleichstherapie
100.	NCT00683657	Safety and Efficacy Study of Subjects That Are Taking Saxagliptin Added Onto Metformin XR Compared to Subjects Taking Metformin XR Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683657	Studiendauer zu kurz
101.	NCT00698932	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00698932	Falsche Intervention
102.	NCT00757588	Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757588	Falsche Intervention
103.	NCT00770302	Assess Pharmacokinetics, Safety and Tolerability in Healthy Chinese Volunteers After Oral Doses of Saxagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770302	Falsche Population
104.	NCT00885378	Efficacy and Safety Study of Saxagliptin + Metformin Immediate Release (IR) Versus Metformin IR Alone in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885378	Studiendauer zu kurz
105.	NCT00897390	Bioequivalence Study of Saxagliptin and Glucophage Combination Formulations in Healthy Subjects (B). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00897390	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
106.	NCT00899470	Bioequivalence Study of Saxagliptin and Glucophage Combination Formulations in Healthy Subjects (A). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00899470	Falsche Population
107.	NCT00918138	Study To Evaluate 24 Hour Blood Sugar Control (24-hour Mean Weighted Glucose) In Subjects That Are Taking Saxagliptin 5 mg Added Onto Metformin XR 1500 XR mg Compared To Subjects Taking Metformin XR 1500 mg Up-titrated To Metformin XR 2000 mg. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918138	Studiendauer zu kurz
108.	NCT00918879	Evaluate Saxagliptin in Adult Indian Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918879	Falsche Intervention
109.	NCT00935467	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Saxagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935467	Falsche Population
110.	NCT00950599	Study of Multiple Doses of Saxagliptin (BMS-477118). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950599	Falsche Intervention
111.	NCT00960076	An 18 Week Efficacy and Safety Study of Saxagliptin and Metformin XR Combination in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960076	Studiendauer zu kurz
112.	NCT01006590	Efficacy and Tolerability of Saxagliptin add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006590	Falsche Vergleichstherapie
113.	NCT01068717	Bioequivalence Study of 2.5-mg Saxagliptin and 500-mg Glucophage in Tablets and a Fixed-dose Combination Tablet in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068717	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
114.	NCT01068743	Bioequivalence Study of Fixed Dose Combination of 2.5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin Tablet Relative to 2.5 mg Onglyza and 850 mg Glucophage Tablets Co-Administered. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068743	Falsche Population
115.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128153	Falsche Intervention
116.	NCT01192139	Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin and 500 mg Metformin XR Tablet (Manufactured in Mt Vernon, IN) Relative to 5 mg Saxagliptin Tablet and 500 mg Metformin XR Tablet (Manufactured in Evansville, IN). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192139	Falsche Population
117.	NCT01192152	Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin XR (Manufactured in Mt Vernon, IN) Relative to 5 mg of Onglyza and 2 × 500 mg Glucophage XR. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192152	Falsche Population
118.	NCT01204775	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204775	Falsche Population
119.	NCT01206647	Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01206647	Falsche Population
120.	NCT01267448	Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01267448	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
121.	NCT01305551	BE Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin and 500 mg Metformin HCl XR Tablet Relative to a 5 mg Saxagliptin (Onglyza™) Tablet and a 500 mg Metformin HCl XR (Glifage® XR Marketed in Brazil by Merck S.A.) Tablet Co-Administered to Healthy Subjects in the Fasted and Fed States. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01305551	Falsche Population
122.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319357	Studiendauer zu kurz
123.	NCT01365091	Bioequivalence Study of Fixed-dose Combinations and Coadministered Individual Tablets of Saxagliptin/Metformin-Brazil. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365091	Falsche Population
124.	NCT01434186	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination With Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434186	Falsche Population
125.	NCT01525225	Study of Saxagliptin, 5-Hydroxy Saxagliptin, and Metformin Concentrations/Levels in Pediatric Subjects With T2DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525225	Falsche Population
126.	NCT01527747	Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527747	Studiendauer zu kurz
127.	NCT01552005	Description of Drug Utilization and Assessment of Impact of Saxagliptin on Health Status of Patients With Type 2 Diabetes in France. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552005	Keine RCT
128.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552018	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
129.	NCT01582308	A Study Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles for Sitagliptin, Saxagliptin and Vildagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-142). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Studiendauer zu kurz
130.	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606007	Falsche Vergleichstherapie
131.	NCT01608724	The Efficacy and Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01608724	Keine RCT
132.	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619059	Falsche Intervention
133.	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646320	Falsche Vergleichstherapie
134.	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
135.	NCT01662999	Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662999	Falsche Population
136.	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Studiendauer zu kurz
137.	NCT01755494	A Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combinations of Saxagliptin/Metformin XR Relative to Co-Administration. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755494	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
138.	NCT01765270	Mechanistic Assessment of the Properties of Saxagliptin in Subjects Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765270	Studiendauer zu kurz
139.	NCT01768208	Metabolomic Variations in the Saxagliptin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768208	Keine RCT
140.	NCT01874080	Bioequivalence Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874080	Falsche Population
141.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01922817	Falsche Population
142.	NCT01960205	Effect of Saxagliptin on Pre-Diabetes Mellitus and Obesity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960205	Falsche Population
143.	NCT02024477	Effect of Saxagliptin on EPCs as a Cellular Biomarker for Evaluating Endothelial Dysfunction in Early Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02024477	Studiendauer zu kurz
144.	NCT02060201	Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060201	Falsche Population
145.	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Studiendauer zu kurz
146.	NCT02104739	Effects of Antidiabetic Medications on the Postprandial State in Prediabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104739	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
147.	NCT02104804	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104804	Falsche Intervention
148.	NCT02182895	Safety and Efficacy of Saxagliptin for Glycemic Control in Non-Critically Ill Hospitalized Patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182895	Studiendauer zu kurz
149.	NCT02223065	Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223065	Falsche Population
150.	NCT02243176	24-Week, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Open-label, Active Controlled Phase IV Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Saxagliptin Compared With Acarbose When in Combination With Metformin in Patients With T2D Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243176	Falsche Vergleichstherapie
151.	NCT02273050	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin IR Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Drug Naive Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273050	Falsche Population
152.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapytients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280486	Falsche Intervention
153.	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
154.	NCT02285985	Effects of Saxagliptin on Adipose Tissue Inflammation in Humans. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285985	Studiendauer zu kurz
155.	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304081	Studiendauer zu kurz
156.	NCT02307695	The Effect of Saxagliptin on Glucose Fluctuation and Immune Regulation in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307695	Falsche Population
157.	NCT02315495	Combining Saxagliptin and Acarbose to Improve Postprandial Glycaemia in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315495	Studiendauer zu kurz
158.	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 Intervention
159.	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
160.	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long - Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Without Control on Metformin Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419612	Falsche Intervention
161.	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471404	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
162.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02481479	Keine RCT
163.	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabestes and CKD3. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	Falsche Intervention
164.	NCT02551874	A 24 Week International, Open-Label Trial With a 28 Week Extension to Evaluate the Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulfonylurea Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	Falsche Intervention
165.	NCT02583438	Evaluate the Effect of Saxagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583438	Keine RCT
166.	NCT02597101	Anti-Inflammatory Small Drug Adjunctive Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597101	Falsche Vergleichstherapie
167.	NCT02605772	Safety and Efficacy of Acarbose+Saxagliptin Compared With Metformin+Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605772	Falsche Vergleichstherapie
168.	NCT02613897	ESR-15-11293 - Saxa/Dapa, Safety and Efficacy Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613897	Studiendauer zu kurz
169.	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681094	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
170.	2006-000006-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxaglip.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000006-23	Falsche Population
171.	2007-004951-12	A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with T.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004951-12	Falsche Population
172.	2007-006095-11	An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Studiendauer zu kurz
173.	2008-000976-26	A 4-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Evaluate The Efficacy and Safety of Saxagliptin in Comparison to Placebo as Add-on Treatment to Metformin XR in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000976-26	Studiendauer zu kurz
174.	2008-001089-10	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3b Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001089-10	Falsche Intervention
175.	2009-010224-25	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.5 mg Saxagliptin, PO, BID, in Combination with Metformin in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010224-25	Studiendauer zu kurz
176.	2009-012775-10	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Pati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012775-10	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
177.	2009-016745-25	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016745-25	Falsche Population
178.	2009-017061-28	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Falsche Intervention
179.	2010-018979-16	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018979-16	Falsche Vergleichstherapie
180.	2010-019428-30	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb 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
181.	2010-020360-38	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin (BMS-477118) as Monotherapy in Pediatric Patien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020360-38	Falsche Intervention
182.	2010-024568-16	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patie.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024568-16	Falsche Population
183.	2011-006300-12	Pilot study of the incretin effect on the immunological phenotype in healthy subjects and subjects with type 1 diabetes: Step 4 of the Austrian Diabetes Prevention Programme (ADPP-004).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006300-12	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
184.	2011-006323-37	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Saxagliptin added to Dapagliflozin in Combinati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37	Falsche Intervention
185.	2011-006324-20	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20	Falsche Intervention
186.	2012-000679-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy with Saxagliptin and Dapagliflozin added to Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18	Falsche Intervention
187.	2012-002407-18	DPP4 inhibitors in Type 1 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002407-18	Falsche Population
188.	2013-005570-22	Comparison of three DPP-4 inhibitors on 24 hour blood glucose, incretin hormones and islet function in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22	Studiendauer zu kurz
189.	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 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
190.	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

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
191.	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39	Falsche Intervention
192.	2015-001702-33	A 24-week International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-admini.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33	Falsche Intervention
193.	2015-002376-24	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24	Falsche Intervention
194.	2015-002417-29	Efficacy in controlling glycaemia with Victoza® (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Falsche Vergleichstherapie
195.	2015-002676-24	An exploratory Phase II/III, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel design study to evaluate the efficacy, safety and pharmacodynamics of dapagliflozin and dapagliflozin in combinat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002676-24	Falsche Intervention
196.	2015-004637-27	A randomized, double-blind, three arm, three treatment period, cross-over trial to investi-gate the effect of a SGLT-2 inhibitor, a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on gluca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27	Falsche Vergleichstherapie
197.	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5mg Co-administered with Dapagliflozin 5mg compared t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005406-11	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
198.	2015-005549-30	A single-dose cross-over study to assess direct and indirect effects of dapagliflozin on pancreatic alpha and beta cells in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005549-30	Studiendauer zu kurz
PharmNet.Bund			
199.	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
200.	2009-010224-25	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.5 mg Saxagliptin, PO, BID, in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin, Alone.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz
201.	2009-012775-10	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Sub-Maximal Doses of Metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
202.	2009-016745-25	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
203.	2010-018979-16	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
204.	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
205.	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
206.	2015-002376-24	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared with Sulphonylurea all given as Add-on Therapy to Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 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 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00001

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Nach 52 Wochen:</u>** **Das primäre Ziel:** Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Glipizid (SU) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie (≥1500 mg) haben. **Sekundäre Ziele:** - Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) hatten. - Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 52 - Veränderung des HbA1c von Woche 24 bis 52 - Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin versus Glipizid jeweils gegeben als Add-on Therapie zu Metformin nach einer 52-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase **<u>Nach 104 Wochen:</u>** **Tertiäres Ziel:** Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Saxagliptin versus Glipizid jeweils gegeben als Add-on Therapie zu Metformin nach einer 104-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien bei 1. Visite (Enrollment): - Patienteninformation und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einwilligungserklärung - Diagnose: Typ-2-Diabetes - Männer oder Frauen ≥18 Jahren - Frauen im gebärfähigem Alter müssen entsprechende Methoden zur Verhütung benutzen - Behandlung mit Metformin (stabile Dosis von 1500 mg oder höher pro Tag) für mindestens 8 Wochen vor 1. Visite Einschlusskriterium 2. Visite (Lead-in) (Laborwerte von 1. Visite): - HbA1c >6,5% und ≤10,0% Ausschlusskriterien bei 1. Visite: - Typ-1-Diabetes, vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht ketotisches Koma - Schwanger oder stillend - Insulintherapie innerhalb des Jahres des Einschlusses - Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor - Behandlung mit Thiazolidindionen bis zu 12 Wochen vor der 1. Visite - Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (falls nicht Ersatztherapie) - Behandlung mit Cytochrome P450 3A4 Induktor - Behandlung mit antiviralen Medikamenten/HIV-Behandlung - Potenzielle Allergie auf Metformin, Saxagliptin, Glipizid, Placebo oder deren Inhaltsstoffe - Bei Eintreten einer Kontraindikation, die in den Beipackzetteln von Saxagliptin, Metformin oder Glipizid angegeben ist - Herzinsuffizienz - Bedeutende kardiovaskulare Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Visite - Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Drogen oder Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten - Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie - Vorherige Registrierung oder Randomisierung in der Studie - Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite - Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite - Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann. - Schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance Ausschlusskriterien bei der 2. Visite (Laborwerte bei der 1. Visite): - Serumkreatinin ≥133 µmol/L für Männer und ≥124 µmol/L für Frauen - Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion - Kreatin-Kinase ≥3 * ULN (upper limit of normal) - Positives serologisches Ergebnis einer infektiösen Lebererkrankung - Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund der Labortests oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden Ausschlusskriterien bei der 3. Visite (Randomisierung): - Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund des EKG oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 130 Zentren in 11 Ländern: Deutschland (16 Zentren), Finnland (10 Zentren), United Kingdom (14 Zentren); Ungarn (14 Zentren), Indien (5 Zentren), Südkorea (9 Zentren), Niederlande (12 Zentren), Norwegen (13 Zentren), Russland (27 Zentren), Slowakei (8 Zentren)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Vietnam (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Saxagliptin 5 mg+open-label Metformin versus Glipizid 5-20 mg+open-label Metformin (Glipizid anfangs 5 mg, danach konnte die Dosis mit Hilfe einer Double-Dummy-Technik (um die Verblindung zu gewährleisten), auf bis zu 20 mg angepasst werden)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Nach 52 Wochen:** **Primär:** Veränderung des HbA1c im Vergleich zum Ausgangswert **Sekundär:** - Anteil der Patienten, die mindestens eine Episode von Hypoglykämie (Unterzuckerung) hatten - Veränderung des Körpergewichts - Beständigkeit des Effekts auf den HbA1c von Woche 24-52 - Veränderung im NBZ, Insulin, C-Peptide, Glukagon und Proinsulin - Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c ≤6,5% - Veränderung im HbA1c bei Patienten mit HbA1c ≥7,0% - Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c <7,0% bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥7,0% - Veränderung der Funktion der β-Zellen (gemessen anhand HOMA-2β) - Veränderung der AUC (area under the curve) von 0-180 Minuten für PBZ, Insulin, C-Peptide und Glukagon, auch für PBZ bis 120 Minuten während des OGTT - Veränderung des Insulinindex an einer Subgruppe - Veränderung der Insulinsensitivität (gemessen anhand des OGIS und Matsuda Index) an einer Subgruppe - Veränderung des TG, LDL-C,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		HDL-C **Pharmakokinetik:** PK-Profil von Saxagliptin und seinem pharmakologischen Metaboliten an Patienten, die sich einem OGTT unterzogen haben **Sicherheit:** - Anzahl unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, sowie unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse - Laborwerte - EKG - Vitalwerte - Körperliche Untersuchung - Körpergewicht und Anteil der Patienten, die eine Gewichtszunahme von mehr als 7% vom Ausgangswert hatten - Plasmakonzentration von Saxagliptin-Patienten, die vordefinierte unerwünschte Ereignisse hatten oder die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abgebrochen haben **<u>Nach 104 Wochen:</u>** **Tertiär:** - Veränderung des HbA1c - Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis - Veränderung des Körpergewichts - Beständigkeit des Effekts des HbA1c von Woche 24-104 - Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukose-Wertes - Veränderung von NBZ, Insulin, C-Peptide, Glukagon und Proinsulin - Anteil der Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c ≤6,5% - Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c ≥7,0% - Anteil der Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1b <7,0% bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥7,0% - Veränderung der Funktion der β-Zellen (gemessen anhand HOMA-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2β) - Veränderung der AUC von 0-180 Minuten für PBZ, Insulin, C-Peptide und Glukagon, auch für PBZ bis 120 Minuten während des OGTT - Veränderung vom Ausgangswert des insulinogenen Index - Veränderung der Insulinsensitivität gemessen anhand des OGIS und Matsuda Index - Veränderung vom Ausgangswert der Nüchternlipidparameter - Zeit bis zum Studienabbruch wegen Mangel an Wirksamkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um Unklarheiten zu vermeiden, wurden am primären und an einem sekundären Endpunkt kleine Korrekturen an der Formulierung vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen, um die Nichtunterlegenheit (anhand der Veränderung des HbA1c) zu beweisen: Standardabweichung der Veränderung des HbA1c: 1,1%; Nichtunterlegenheitsgrenze: 0,35%; 35% der Patienten werden von der PP-Analyse ausgeschlossen. Mit einer Fallzahl von 838 Patienten gäbe es eine 95%ige Ergebnissicherheit.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen Patienteninformation und Einwilligungserklärung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das interactive voice response system (IVRS) durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren Kit-Nummern zur Verfügung. IVRS führt Zuteilung durch.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identische Anzahl und Größe der Tabletten und Kapseln für die beiden Behandlungsarme
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen:** <u>Lead-in-Analyse-Set:</u> Alle, die in Periode B mit E-Code eingeschrieben wurden und während Lead-in-Periode mindestens eine Dosis Placebo erhielten. <u>Randomisiertes Analyse-Set:</u> Alle Patienten mit Randomisierungscode, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten. <u>Volles Analyse-Set</u> Ist eine Teilpopulation des randomisierten Analyse-Sets; Patienten, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und mindestens einen nicht-fehlenden Baseline und post-Baseline Wert zur Bewertung der Wirksamkeit haben. <u>Per-Protokoll-Analyse-Set</u> Teilpopulation des vollen Analyse-Sets; Patienten, die die 52-Wochen randomisierte Behandlungsperiode abgeschlossen, einen Baseline und Woche 52 Wert für HbA1c und keine signifikanten Protokollabweichungen haben. <u>Sicherheits-Analyse-Set</u> Teilpopulation des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten. **Methodik:** **<u>Nach 52 Wochen:</u>** **Wirksamkeit:** <u>Primär:</u> Veränderungen vom Ausgangswert bzgl. HbA1c mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe als fester Effekt und HbA1c-Ausgangswert als Kovariate Für Robustheit: Repeated-Measures-Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(gemischtes Modell) <u>Sekundär:</u> Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis mittels zweiseitigen exakten Fisher-Tests Sonst: ANCOVA und Repeated-Measures Feste-Abfolge-Test: 1. Nichtunterlegenheitsvergleich HbA1c 2. Überlegenheitstest für hyperglykämische Ereignisse 3. Überlegenheitstest für Gewicht 4. Überlegenheitstest für Beständigkeit Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis Abbruch wegen Mangels an Wirksamkeit **Sicherheit:** Deskriptiv und Kaplan-Meier **<u>Nach 104 Wochen:</u>** **Wirksamkeit:** Veränderungen vom Ausgangswert bzgl. HbA1c, Gewicht und NBZ: Repeated-Measures-Analyse (gemischtes Modell) (mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, Zeit und Zeit nach Behandlungsgruppe) ➔ Wurde wiederholt mittels ANCOVA (mit Behandlungsgruppe als fester Effekt und Ausgangswert als Kovariate) ➔ Gleiches ANCOVA Modell für alle weiteren tertiären Variablen Kaplan-Meier Plot für Zeit bis Abbruch wegen Mangels an Wirksamkeit **Sicherheit:** Deskriptiv und Kaplan-Meier
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unerwünschte Ereignisse: Subgruppen Alter, Geschlecht, Rasse
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	a) 428 vs. 430 b) 428 vs. 430 (Randomisation-Analysis-Set) c) 426 vs. 426 (Full Analysis Set)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen: 11. Dezember 2007 **52 Wochen**: Letzter Patient letzte Visite: 28 August 2009 **104 Wochen:** Letzter Patient letzte Visite: 31. August 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

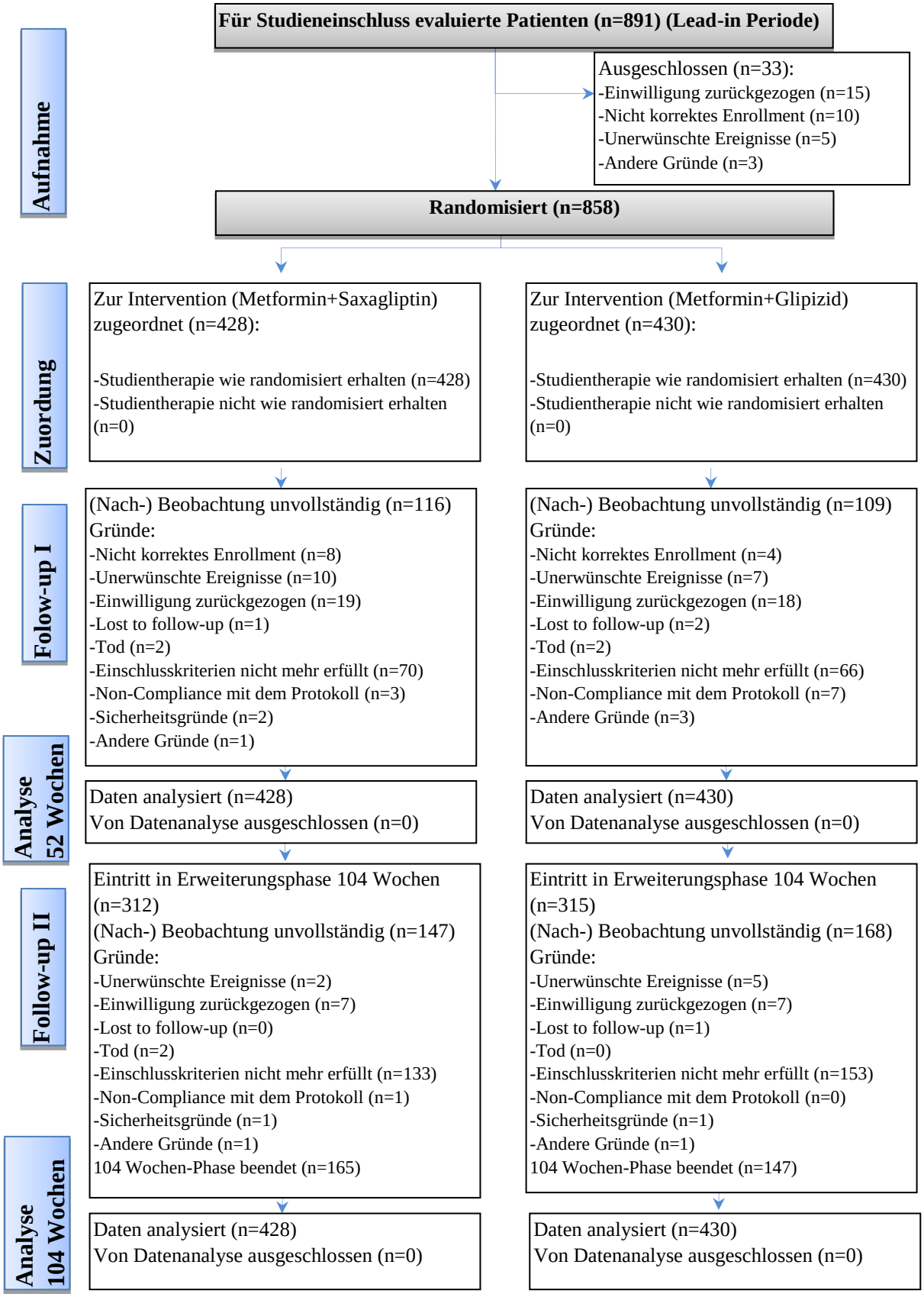

Abbildung 44: Patientenfluss in der Studie D1680C00001

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00002

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Nach 52 Wochen:** **Das primäre Ziel:** Nachweis der Überlegenheit einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glimepirid bei älteren Patienten (≥65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes hinsichtlich des HbA1c <7% ohne Hypoglykämie (bestätigt oder schwer). **Sekundäre Ziele:** Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) während der 52-wöchigen Behandlung hatten. Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 52 Vergleich der Patientenanteile, die ein therapeutisches glykämisches Ansprechen, definiert als HbA1c <7,0% oder <6,5%, aufwiesen. Veränderung des FPG (fasting plasma glucose) und Insulin vom Ausgangswert bis Woche 52 Veränderung der β-Zellfunktion (gemessen anhand des HOMA-β) vom Ausgangswert bis Woche 52 Sicherheit, untersucht über unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, EKG, Puls, Blutdruck, Körpergewicht und körperliche Untersuchung. Veränderung patientenbezogener Endpunkte vom Ausgangswert bis Woche 52, gemessen mit den folgenden validierten Fragebögen: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnnaire (DTSQ), HFS-II, EQ-5D Veränderung des totalen Cholesterols (TC), LDL-C, HDL-C und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 52
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-IIIb/IV-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Patienteninformation und Einwilligungserklärung Diagnose: Typ-2-Diabetes Männer oder Frauen ≥65 Jahren Stabile Metformin-Monotherapie jeglicher Dosis für mindestens 8 Wochen vor 1. Visite HbA1c ≥7,0% und ≤9,0% Ausschlusskriterien: Klinisch signifikante Anomalie, die bei der körperlichen Untersuchung, EKG oder Labortests entdeckt wurde und die die Sicherheit oder erfolgreiche Teilnahme des Patienten an der Studie einschränken (nach Meinung des Prüfarztes) Typ-1-Diabetes, Vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht ketotisches Koma Behandlung mit antihyperglykämischen Medikamenten (Injektion oder oral) außer Metformin Behandlung mit einem zusätzlichen antihyperglykämischen Medikament (Injektion oder oral) innerhalb 8 Wochen vor der 1. Visite. Schwache Nierenfunktion definiert als Kreatinin-Clearance <60mL/min (nach der MDRD-Gleichung), sowie Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und Hämodialyse Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (falls nicht Ersatztherapie); inhaliert, lokal injiziert und topischer Gebrauch waren erlaubt Behandlung mit Cytochrome P450 3A4 Induktor Potenzielle Allergie auf Glimepirid und andere Sulfonylharnstoffe oder Sulphonamide Hypersensitivität auf einen DPP-4-Inhibitor Kontraindikation gegen die in der Prüfarztbroschüre für Saxagliptin beschriebene Therapie Kontraindikation gegen die in der Packungsbeilage von Glimeperid beschriebene Therapie Kontraindikation gegen die in der Packungsbeilage von Metformin beschriebene Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie Drogen oder Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite Wichtige kognitive Funktionsprobleme Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann. Schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance Ausschlusskriterien bei der 2. Visite: Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion Kreatin-Kinase >10 * ULN Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund der Labortests oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden Ausschlusskriterien bei der 3. Visite: Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die bei der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	52-wöchige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte, parallel-gruppierte Studie; durchgeführt in 145 Zentren in Europa (Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Mexiko, Norwegen, Österreich, Schweden, Spanien, UK, Ungarn)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Screening-Phase 2 Wochen: Patienteninformation und Einwilligungserklärung unterzeichen, HbA1c-Wert bestimmen Enrollment-Phase 2 Wochen: Glykämische Kontrolle des HbA1c-Wertes eingehalten (HbA1c ≥7,0% und ≤9,0%), Festlegung der stabilen Metformindosis Lead-in-Phase 2 Wochen: Einfach-blinde Placebogabe Behandlungsphase 52 Wochen: Saxagliptin 5 mg+Metformin versus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Glimepirid 1-6 mg+Metformin Anpassung von Glimepiriddosis während der ersten 12 Wochen möglich Saxagliptindosis bleibt konstant
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Nach 52 Wochen:** **Das primäre Ziel:** Nachweis der Überlegenheit einer Behandlung mit Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glimepirid bei älteren Patienten (≥65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes hinsichtlich des HbA1c <7% ohne Hypoglykämie (bestätigt oder schwer). **Sekundäre Ziele:** Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) während der 52-wöchigen Behandlung hatten. Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 52 Vergleich der Patientenanteile, die ein therapeutisches glykämisches Ansprechen, definiert als HbA1c <7,0% oder <6,5%, aufwiesen. Veränderung des FPG und Insulin vom Ausgangswert bis Woche 52 Veränderung der β-Zellfunktion (gemessen anhand des HOMA-β) vom Ausgangswert bis Woche 52 Sicherheit, untersucht über unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, EKG, Puls, Blutdruck, Körpergewicht und körperliche Untersuchung. Veränderung patientenbezogener Endpunkte vom Ausgangswert bis Woche 52, gemessen mit den folgenden validierten Fragebögen: DTSQ, HFS-II, EQ-5D Veränderung des TC, LDL-C, HDL-C und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 52
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen, um die Überlegenheit von Saxagliptin (anhand des HbA1c-Zielkriteriums) zu beweisen: Erreichen des HbA1c-Zielkriteriums ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämie: 57 bzw. 45,5 % in der Saxagliptin bzw.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Glimepirid-Gruppe, was einem OR von 1,59 für Saxagliptin gegenüber Glimepirid entspricht. Da ein konservativer Ansatz verwendet wurde, indem alle Patienten, die nicht aus Gründen der glykämischen Kontrolle aus der Studie ausgeschieden sind, als Non-Responder gezählt wurden, verringerten sich die Ansprechraten für die Fallzahlschätzung auf 51,3 bzw. 40,5% und ein OR von 1,55. Mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% ergibt sich mit der CMH (Cochran-Mantel-Haenszel)–Methode (mit Stetigkeitskorrektur und der Annahme von gleichen OR in den Strata) eine Fallzahl von 698 Patienten, also 349 pro Gruppe. Dabei sollten 140 Patienten pro Gruppe in dem Stratum ≥75 Jahre sein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Patienten, die nicht aus Gründen der glykämischen Kontrolle aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gezählt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung wurde mittels IWRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Alter (</≥75 Jahre)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch IWRS durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren Kit-Nummern zur Verfügung. IWRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Doppelblinde Medikamenten-*Kits* mit gleicher Anzahl an gleich aussehenden Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	**Analysepopulationen:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	Lead-in-Analyse-Set: Alle, die in Periode B mit E-Code eingeschrieben wurden und während Lead-in-Periode mindestens eine Dosis Placebo erhielten. Randomisiertes Analyse-Set: Alle Patienten mit Randomisierungscode Volles Analyse-Set Patienten, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und mindestens einen nicht fehlenden Baseline- und post-Baseline-Wert in mindestens einer Variablen zur Bewertung der Wirksamkeit haben. Per-Protokoll-Analyse-Set Teilpopulation des vollen Analyse-Sets; Patienten, die keine signifikanten Protokollabweichungen haben. Die Entscheidung, welche Patienten vom vollen Analyse-Set ausgeschlossen wurden, wurde vor der Entblindung getroffen. Sicherheits-Analyse-Set Teilpopulation des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten haben. **Methodik:** **Nach 52 Wochen:** **Wirksamkeit:** Primär: Vergleich der Patientenanteile mit erreichtem Zielkriterium HbA1c <7% mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode für Odds Ratio (einschließlich der Stratumsvariable Alter </≥75). Die Analyse erfolgte auf dem Sicherheits-Analyse-Set. Sekundär: Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis analog zum primären Endpunkt Um den Fehler 1. Art einzuhalten, wurde eine hierarchische Testprozedur für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte verwendet. Zuerst wurde der primäre Endpunkt, dann der Reihe nach die sekundären Endpunkte auf dem 5%-Niveau getestet. Dabei wurde der sekundäre Endpunkt nur dann als signifikant betrachtet, wenn der vorangegangene Test des primären Endpunkts auch signifikant ausfiel. Stetige Variablen: ANCOVA und Repeated-Measures

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kategoriale Variablen: analog zum primären Endpunkt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Primärer Endpunkt: Alter, Geschlecht, BMI, HbA1c-Ausgangswert, Dauer der Erkrankung, HOMA-β Post-hoc-Subgruppen: Alter, eGFR-Ausgangswert
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart (Abbildung 45)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Metformin+Saxagliptin Metformin+Glimepirid a) 360 : 360 b) 359 : 359 c) 359 : 359
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 45)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen 20.10.2009, letzter Patient letzter Visit 14.06.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

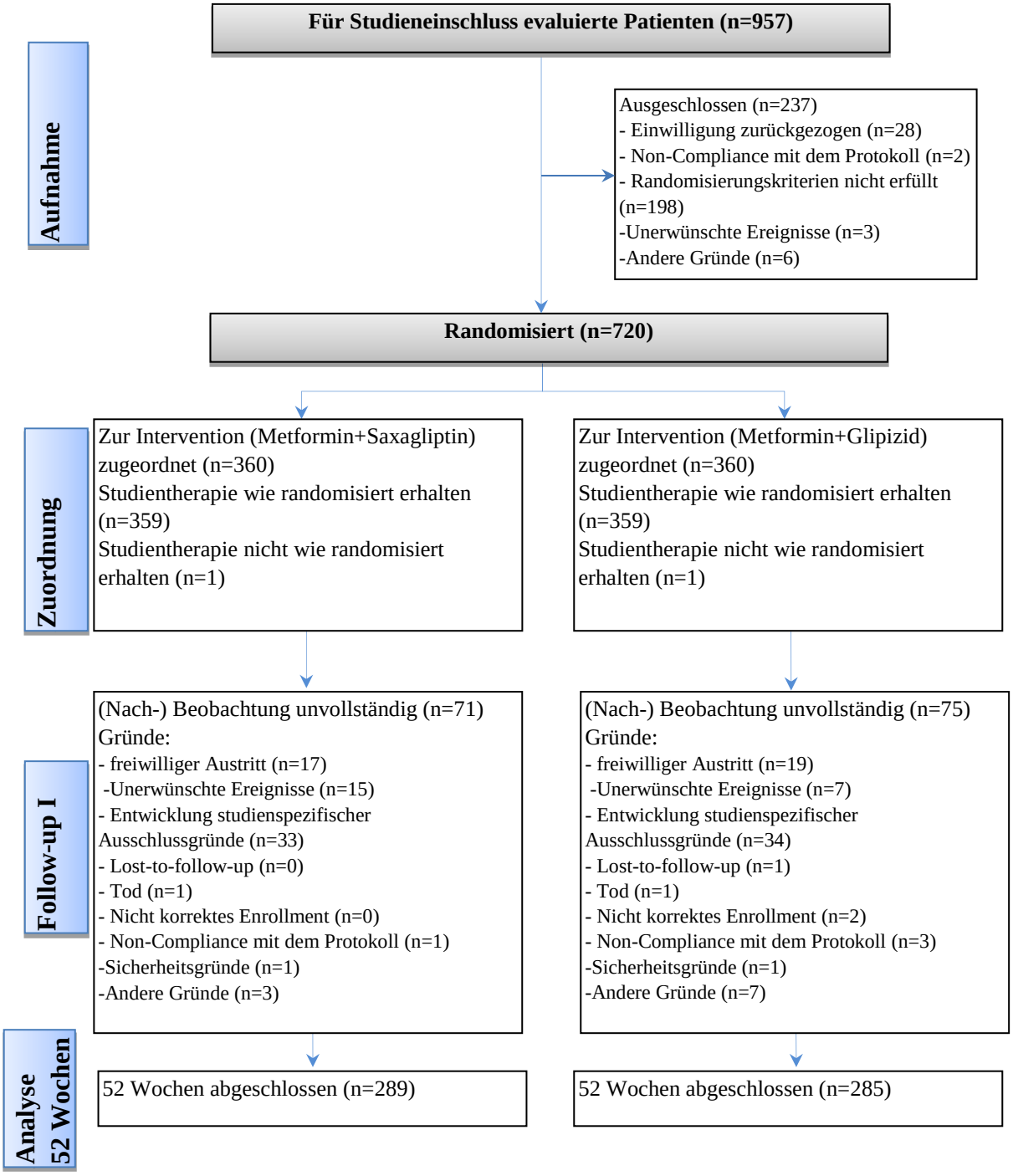

Abbildung 45: Patientenfluss in der Studie D1680L00002

Tabelle 4-124 (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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das weitere sekundäre Wirksamkeitsziel war 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 Insulinbehandlung, 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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, 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nach dem Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IV-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (17. März 2011): 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 Kumulationsphase 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%. Amendment 2 (09. März 2012): 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nierentransplantation oder ein Serum-kreatininwert > 6,0 mg/dL (>530 µmol/L). Begründung: Abschätzung der Schnelligkeit und Dauer des Behandlungseffekts sowie Abschätzung des Effekts 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 basierend auf den aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association 4. HbA1c ≥6,5% (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Laborwerten innerhalb der letzten 6 Monate) 5. Hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder multiple Risikofaktoren: <u>Bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung</u> (siehe D1680C00003 CSP, Appendix E im Appendix 12.1.1): - Ischämische Herzkrankheit, und/oder - Periphere Gefäßerkrankung (z. B. Claudicatio intermittens), und/oder - Ischämischer Schlaganfall <u>Multiple Risikofaktoren</u> Männliche Patienten mussten mindestens 55 Jahre, weibliche Patienten mindestens 60 Jahre alt sein und zusätzlich mindestens einen der folgenden Risikofaktoren (behandelt oder unbehandelt) aufweisen: - 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 mm/Hg oder unter Einnahme von blutdrucksenkender 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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 inkretinbasierten 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Laborwerten innerhalb der vorhergehenden 6 Monate) - Bekannte Leberfunktionstests >dreimal 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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 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 Insulinbehandlung, die ≥3 Monate dauert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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, 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:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 - 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nierentransplantation oder ein Serumkreatininwert >6,0 mg/dL (>530 µmol/L). Begründung: Abschätzung der Schnelligkeit und Dauer des Behandlungseffekts sowie Abschätzung des Effekts 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 Saxagliptin-Gruppe, jährliche Ereignisrate von 2,1% bei Behandlung mit Placebo, Kumulationsphase 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 Zielwertes 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:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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 durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation (doppelblinde Single-Dummy-Technik)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo in gleicher Größe, Farbe, Geruch und Geschmack wie die Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen:** <u>Intention-to-treat (ITT):</u> Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. Das ITT-Set wird für die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen verwendet. <u>Safety</u>: Diese Population entspricht per Definition der ITT-Population und wird für die Sicherheits-Analysen verwendet. <u>Per Protocol (PP):</u> Diese Population entspricht allen randomisierten Patienten ausschließlich derjenigen mit wichtigen Protokollabweichungen. Das PP-Set wird als Sensitivitätsanalyse für die primäre Sicherheits-, primäre Wirksamkeits- und sekundäre Wirksamkeitsanalyse verwendet. <u>Modified intention-to-treat (mITT):</u> Diese Population entspricht allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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:** Primär: Cox Proportional Hazards Modell stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko); Behandlung als Modell-Parameter Zunächst wird die Sicherheit durch eine Nichtunterlegenheitsanalyse untersucht, dann die Wirksamkeit durch eine Überlegenheitsanalyse von Saxagliptin vs. Placebo um den Fehler 1. Art zu kontrollieren. Einseitiger Test mit Signifikanzniveau von 2,45%, um für die Interimanalyse zu adjustieren. 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	Subgruppenanalyse für den primären

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	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, sodass die p-Werte deskriptiver Art sind.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 46)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 8280 vs. 8212 b) 8240 vs. 8173 c) 8280 vs. 8212 (ITT/Safety Analysis Set)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 46)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 10. Mai 2010 und der letzte im Dezember 2011 randomisiert. Als das Ziel von primären kardiovaskulären Endpunkten (n=1040) erreicht war, wurde die Studie am 15. Januar 2013 geschlossen. Die letzte Visite des letzten Patienten fand am 16. Mai 2013 statt, woraufhin die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

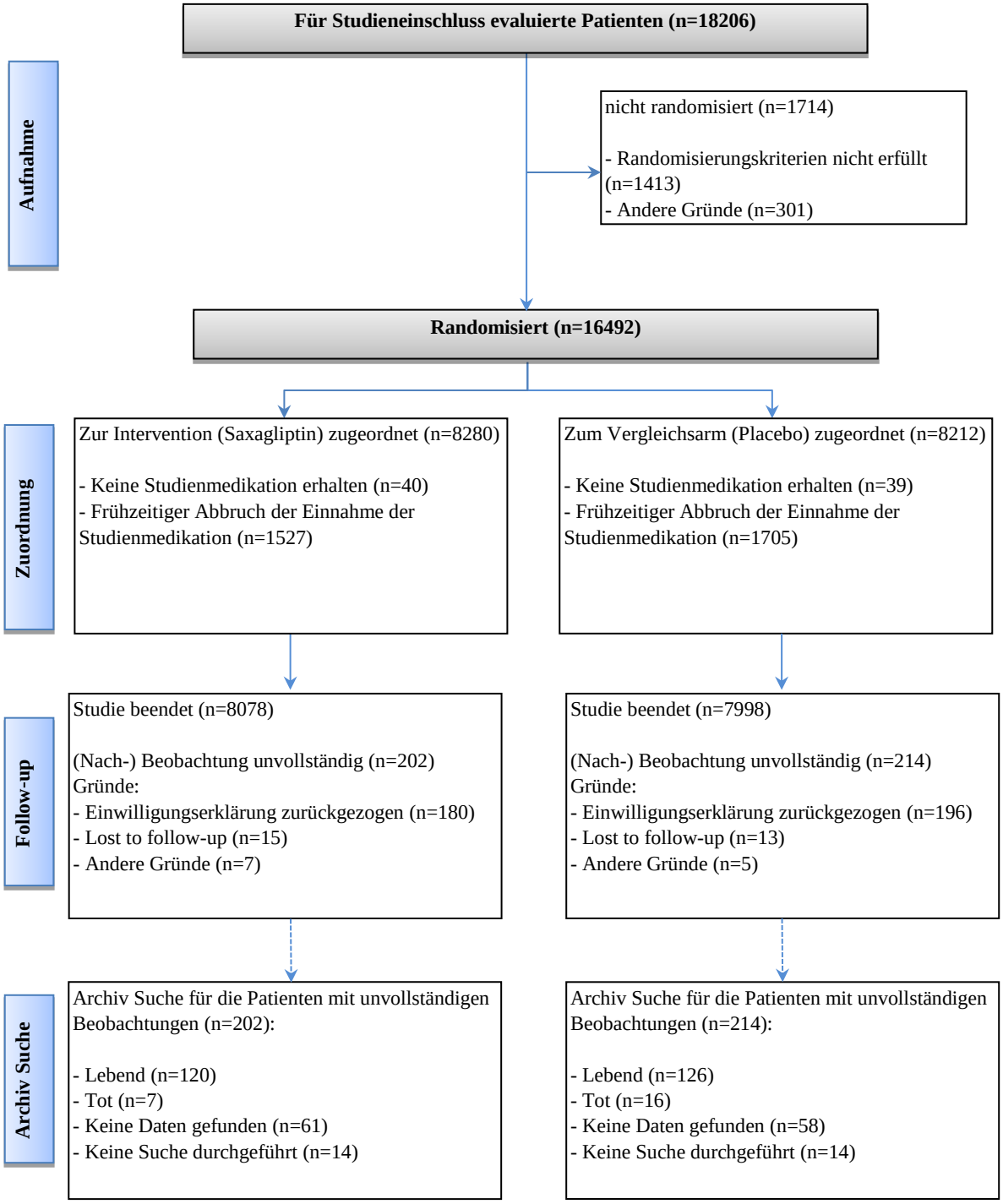

Abbildung 46: Patientenfluss in der Studie D1680C00003

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00001

Studie: __ D1680C00001_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011)	CSR_01

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_01).

1.
<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 (CSR_01).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die Double-Dummy-Technik nicht zu identifizieren war (CSR_01).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der

Studie.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _ Kardiale Ereignisse_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

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_01)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Hypoglykämien_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **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_01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Unerwünschte Ereignisse_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_01)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00002

Studie: __ D1680L00002_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht(AstraZeneca, 2012)	CSR_L02

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_L02).

1.
<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 Double-Dummy-Technik (CSR_L02).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die Double-Dummy-Technik nicht zu identifizieren war (CSR_L02).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _ Kardiale Ereignisse_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

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_L02)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Hypoglykämien_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **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_L02)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _ Unerwünschte Ereignisse_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_L02)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-127 (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(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 4-128 (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(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 Metformin ≥1700 mg vorbehandelt waren. Die weitere Behandlung nach Randomisierung zu Saxagliptin erfolgte wie in der Studie vorgesehen mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (außer DPP-4-Inhibitoren). Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die ebenfalls mit Metformin ≥1700 mg vorbehandelt waren, jedoch nach Randomisierung zu Placebo innerhalb von drei Monaten SU 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 „Metformin+Sulfonylharnstoff" ansonsten nicht möglich gewesen wäre.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Randomisierungsbruchs in dieser Analyse ist von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _Gesamtmortalität_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet (CSR_03)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **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.

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: