

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 B

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen
Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät
und Bewegung in Kombination mit Insulin, wenn Insulin und
Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend
kontrollieren*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	41
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	47
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	72
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	91
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	92
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	93
4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT.....	97
4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes.....	114
4.3.1.3.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	114
4.3.1.3.1.3.2 Hypoglykämien – RCT.....	122

4.3.1.3.1.3.3	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT	130
4.3.1.3.1.4	Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT	136
4.3.1.3.1.5	Stationäre Behandlungen – RCT	141
4.3.1.3.1.6	Weitere Folgekomplikationen - RCT	154
4.3.1.3.1.7	Gewichtsveränderung – RCT	176
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – RCT.....	183
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	195
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	204
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität – RCT.....	208
4.3.1.3.2.2	Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT	211
4.3.1.3.2.3	Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT	226
4.3.1.3.2.3.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle – RCT	226
4.3.1.3.2.3.2	Hypoglykämien – RCT.....	243
4.3.1.3.2.3.3	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT	258
4.3.1.3.2.4	Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT	266
4.3.1.3.2.5	Stationäre Behandlungen – RCT	268
4.3.1.3.2.6	Weitere Folgekomplikationen – RCT.....	283
4.3.1.3.2.7	Gewichtsveränderung – RCT	321
4.3.1.3.2.8	Unerwünschte Ereignisse	334
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	347
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	361
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	361
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	361
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	361
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	362
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	362
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	364
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	365
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	365
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	365
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	366
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	366
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	367
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	368
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	368
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	368
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	368
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	368
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	369
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	369
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	370

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	370
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	372
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	391
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	392
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	392
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	392
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	392
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	392
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	394
4.7	Referenzliste.....	395
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		403
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		407
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		409
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		410
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		439
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		463

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	20
Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin+Metformin	37
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	45
Tabelle 4-5: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien	56
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	82
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation) - Fortsetzung	82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung	83
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung	91
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtmortalität	93
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	94
Tabelle 4-22: Operationalisierung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität.....	97
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-24: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)	99
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	100
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c).....	114
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003).....	117
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057).....	120
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Hypoglykämien	122
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-32: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003)	125
Tabelle 4-33: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003).....	126
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003).....	128
Tabelle 4-35: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien	131
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-37: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003).....	133
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7,5% zu Baseline) (CV181057, D1680C00003)	135
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis.....	137
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der täglichen Insulindosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)	139
Tabelle 4-42: Operationalisierung von stationäre Behandlungen	141
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für stationäre Behandlungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-44: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	143
Tabelle 4-45: Ergebnisse für stationäre Aufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	151
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	152
Tabelle 4-47: Operationalisierung von weitere Folgekomplikationen.....	154
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für weitere Folgekomplikationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-49: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	156
Tabelle 4-50: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	168
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit erheblicher Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	171
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	177
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003).....	179
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gewichtsreduktion (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	184
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-58: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 Studienpopulation)	186
Tabelle 4-59: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 Zielpopulation).....	188
Tabelle 4-60: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003).....	191
Tabelle 4-61: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	195
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003).....	197
Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	199
Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	201
Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für Gesamtmortalität (D1680C00003).....	209
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	210
Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (CV181057).....	211
Tabelle 4-69: p-Werte der Interaktionstests für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität (D1680C00003).....	212
Tabelle 4-70: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	215
Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (CV181057).....	226
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057).....	227
Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680C00003).....	231
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003 Studienpopulation).....	234
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003 Zielpopulation).....	238
Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (CV181057).....	242
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057).....	243
Tabelle 4-78: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (CV181057).....	243
Tabelle 4-79: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057).....	244
Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (D1680C00003).....	246
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	251
Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (CV181057).....	258
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (D1680C00003).....	260
Tabelle 4-84: Ergebnisse für die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003).....	262

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für Veränderung der täglichen Insulindosis (CV181057).....	266
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)	267
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für stationäre Behandlungen (D1680C00003) .	269
Tabelle 4-88: Ergebnisse für stationäre Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	273
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Anteil an hospitalisierten Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	279
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	280
Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für weitere Folgekomplikationen (D1680C00003).....	284
Tabelle 4-92: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	294
Tabelle 4-93: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 Studienpopulation)	300
Tabelle 4-94: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 ZP)	305
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit erheblicher Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	309
Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (CV181057)	321
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)	322
Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (D1680C00003)	323
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	326
Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (CV181057)	334
Tabelle 4-101: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)	335
Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (D1680C00003).....	336
Tabelle 4-103: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)	341
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	362
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	362

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	363
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	363
Tabelle 4-108: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	364
Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	366
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	366
Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	367
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	369
Tabelle 4-113: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	386
Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	391
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181057.....	440
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00003.....	447
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181057	464
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003	473

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	95
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	96
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	102
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	103
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	104
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für kardiovaskulären Tod für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	105
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	106
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	107
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	108
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	109
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	110
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	111
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	112
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	113
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	144
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	145
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	146

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	147
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).....	148
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von koronarer Revaskularisation für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).....	149
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	150
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von Hypoglykämie für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).....	151
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	158
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Amputation für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	159
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	160
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Revaskularisierung für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	161
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	162
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	163
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	164
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).....	165
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).	166
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Laserbehandlung der Netzhaut für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)	167
Abbildung 34: Patientenfluss in der Studie CV181057	446
Abbildung 35: Patientenfluss in der Studie D1680C00003	462

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-Inhibitor	Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms
ADA	American Diabetes Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Varianzanalyse
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case report form
CSR	Studienbericht
CV	Kardiovaskulär
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQoL 5 dimensions
EuroQoL	European Quality of Life Group
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Modell mit festen Effekten
FPG	Fasting Plasma Glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP-1	Glucagon-like peptide-1

Abkürzung	Bedeutung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HOMA	Homeostatic model assessment
HR	Hazard Ratio
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate release
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niederer Dichte
LOCF	Last observation carried forward
MACE	Major adverse cardiac events
mITT	Modified intention-to-treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
PJ	Patientenjahre
PP	Per Protocol
PPG	Postprandialer Glukosespiegel
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RR	Relatives Risiko
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
SD	Standardabweichung

Abkürzung	Bedeutung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Glucose Cotransporter-2
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Standard of care
SP	Studienpopulation
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UK	United Kingdom
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
US	Vereinigten Staaten
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visual analog scale
WHO	World Health Organization
ZP	Zielpopulation

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Kodierung B des vorliegenden Dossiers stellt den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze[®], einem fixen Kombinationspräparat aus dem Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor Saxagliptin als Hydrochlorid und dem Biguanid Metforminhydrochlorid, in der Kombinationstherapie mit Insulin (Add-on zu Insulin) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Behandlung mit Humaninsulin+Metformin, dar.

Die Fragestellung lautet:

Ist für Komboglyze[®] in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Insulin zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, basierend auf den Daten aus RCT (Randomized Controlled Trial), ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V (Sozialgesetzbuch V) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Humaninsulin+Metformin, unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nachweisbar?

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

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 2. Mai 2013 Metformin+Saxagliptin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (im Anwendungsgebiet A) bestätigt. Dieser Beschluss unterlag einer Befristung. 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 – TIMI 53, SAVOR-TIMI 53) von AstraZeneca herangezogen werden. Der G-BA führte während des Beratungsgesprächs weiterhin aus, dass die Daten dieser Langzeitsicherheitsstudie im vorliegenden Dossier erwartet werden. Bei 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 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
 - Hypersomolare Komata
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
- HbA1c¹
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Veränderung der täglichen Insulindosis

Angaben zum HbA1c-Wert (glykiertes Hämoglobin) werden als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung dargestellt; sie dienen zur weiteren Interpretation der Ergebnisse

¹ Surrogatendpunkt

hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter kombinierter Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<7,5%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden.

Datenquellen

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

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Daten von zwei kontrollierten doppelblinden RCT (Studie CV181057 und Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)) herangezogen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden die Daten der vorliegenden Studienberichte sowie daraus berechnete Post-hoc-Analysen für die Zielpopulation verwendet.

Die Studie CV181057 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit Insulin oder in Kombination mit Insulin+Metformin zu untersuchen. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckerspiegel durch Insulin allein oder Insulin in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte (HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$). Randomisiert erhielten 455 Patienten in einem 2:1 Zuteilungsverhältnis zusätzlich zu Insulin±Metformin entweder Saxagliptin oder Placebo, stratifiziert nach der Einnahme von Metformin (ca. 70% der Studienteilnehmer erhielten Metformin). Die Studie wurde untergliedert in eine Lead-In-Phase, eine Kurzzeitphase (24 Wochen) und eine Langzeitphase (52 Wochen, inklusive der 24 Wochen Kurzzeitphase).

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie Insulin+Metformin ist, wurde aus der Studie CV181057 eine Teilpopulation der Studienpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets gebildet: Die Subpopulation der Patienten, die in der Studie CV181057 mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin. Aufgrund der Tatsache, dass in beiden Studienarmen Patienten mit Insulin+Metformin-Vortherapie selektiert wurden, bleibt die Randomisierung in diesem Vergleich erhalten. Es erfolgt somit ein direkter randomisierter Vergleich zwischen Insulin+Metformin+Saxagliptin und Insulin+Metformin+Placebo, welcher eine valide Bewertung des Zusatznutzens nach den Vorgaben des G-BA ermöglicht. Für diese Nutzenbewertung wurden die Studiendaten ausschließlich für die Zielpopulation ausgewertet. Alle Patienten in der Zielpopulation wiesen unter einer Vortherapie von Insulin und mindestens 1700 mg Metformin einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker auf.

Weiterhin konnte die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Sicherheitsendpunktstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) als relevant identifiziert werden. Diese Studie verglich eine Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit dem aktuellen und stadienadaptierten

Behandlungsstandard (Standard of Care, SOC) mit SOC+Placebo bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko. Die Patienten konnten behandlungsnaiv oder mit Antidiabetika vorbehandelt sein, mit Ausnahme einer vorangegangenen inkretinbasierten Therapie. Es erfolgte eine Randomisierung zu Saxagliptin oder Placebo. Alle Patienten, die nicht ausreichend kontrolliert waren, konnten über den gesamten Studienverlauf zusätzlich weitere antidiabetische Therapien erhalten sowie nach Ermessen des behandelnden Arztes die Background-Therapie patientenindividuell angepasst werden. Allerdings waren keine weiteren inkretinbasierten Therapien erlaubt.

Um einen Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin zeigen zu können, wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Dabei wurden in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit Metformin ≥ 1700 mg und Insulin vorbehandelt waren und keine moderate oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 mL/min) aufwiesen, was der Komboglyze[®]-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Für diese Nutzenbewertung wurden die Studiendaten für die Zielpopulation ausgewertet. Alle Patienten in der Zielpopulation wiesen unter einer Vortherapie von Insulin und mindestens 1700 mg Metformin einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker auf.

Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Insulin+Metformin. Es wurde deshalb aus der Studie D1680C00003 eine Teilpopulation gebildet: Im Interventionsarm wurden die Patienten selektiert, die ausschließlich mit Insulin und Metformin vorbehandelt waren und nach Randomisierung zu Saxagliptin mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC) behandelt wurden. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die ausschließlich mit Insulin und Metformin vorbehandelt waren und nach Randomisierung zu Placebo mit der für den Patienten bestmöglichen Therapie (SOC) behandelt wurden. Aufgrund der Tatsache, dass in beiden Studienarmen Patienten mit Insulin+Metformin Vortherapie selektiert wurden, bleibt die Randomisierung in diesem Vergleich erhalten. Es erfolgt somit ein direkter randomisierter Vergleich zwischen Insulin+Metformin+Saxagliptin (als Teil einer SOC-Behandlung) und Insulin+Metformin+Placebo (als Teil einer SOC-Behandlung), welcher eine valide Bewertung des Zusatznutzens nach den Vorgaben des G-BA ermöglicht.

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten ¹ mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungs-naive Patienten bzw. Patienten ohne Insulinbehandlung, Tierexperimentelle Studien
Intervention ²	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin (5 mg/Tag) und Metformin (>1700 mg/Tag) ³ (freie oder fixe Kombination) und Insulin	Andere Dosierungen, andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie ²	Kombinationsbehandlung Insulin+Metformin (es werden Humaninsulin und Insulinanaloge berücksichtigt)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt 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 genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar
<p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin</p> <p>1: Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min werden ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.</p> <p>2: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>3: Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielt, die unter Anwendung von Komboglyze® möglich ist (Zielpopulation).</p>		

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

Für randomisierte Studien wird gemäß Verfahrensordnung das Verzerrungspotenzial niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch 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 berechnet.

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

Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen

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

Dargestellt werden für die stetigen Endpunkte primär die Analysen, die im Studienprotokoll präspezifiziert und im Studienbericht primär berichtet wurden. Des Weiteren werden gegebenenfalls auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen berichtet. Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen 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 Zentrebene durchgeführt respektive dargestellt.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zusatznutzen von Komboglyze® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Insulin+Metformin)

Die in der folgenden Beschreibung des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation (Zielpopulation) umfasst diejenigen Patienten, die zusätzlich zur Insulinbehandlung 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 zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf der RCT CV181057 und der RCT D1680C00003 (SAVOR TIMI 53):

Die Ergebnisse für die Studie CV181057 beziehen sich auf diese Zielpopulation und werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Komboglyze® in Kombination mit Insulin herangezogen. Da diese Studie sowohl mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch mit der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist sie für einen direkten Vergleich geeignet.

Die große, internationale, randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) 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 daher so angelegt, dass eine optimale Versorgung aller Patienten im Sinne einer adäquaten Blutzuckerkontrolle gegeben war. Dabei erhielten die Patienten nach Randomisierung zu Saxagliptin oder Placebo eine patientenindividuelle Standardtherapie (SOC), die verschiedene antidiabetische Behandlungsmöglichkeiten umfasste. In beiden Behandlungsarmen konnte die antihyperglykämische Therapie (mit Ausnahme von DPP-4-Inhibitoren) nach Ermessen des behandelnden Arztes über den gesamten Studienverlauf frei angepasst werden. Damit war auch die Möglichkeit, die Insulindosis an individuelle Notwendigkeiten anzupassen, in vollem Umfang gegeben. 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 von Komboglyze® zu bestärken.

Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Studie D1680C00003 wird die Zielpopulation herangezogen, da diese dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden für die Studie D1680C00003 zusätzlich die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Die Studienpopulation 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 in den Kontext der Gesamtstudie zu stellen.

Betrachtung der Gesamtmortalität

Studie CV181057

Für die Studie CV181057 wurde der Endpunkt Gesamtmortalität als Todesfälle im Zuge unerwünschter Ereignisse berichtet und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse erhoben, wodurch kein Zusatznutzen ableitbar ist.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studie D1680C00003 zeigte sich sowohl für die Studienpopulation als auch für die Zielpopulation bezüglich der Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

Gesamtbeurteilung der Gesamtmortalität

Dies bedeutet, dass Komboglyze® die Gesamtmortalität im Vergleich zur Standardtherapie nicht verändert. Diese Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin kein substanzeigenes Risiko bezüglich der Gesamtmortalität birgt und bestätigen die Sicherheit von Komboglyze®. Daraus ergibt sich durch die Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie keine statistisch signifikante Veränderung der Lebensdauer, so dass sich für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden von Komboglyze[®] ableiten lässt.

Betrachtung von kardio-/ zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität

Studie CV181057

In der Studie CV181057 konnte weder nach 24 noch nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin+Metformin+Saxagliptin und Insulin+Metformin+Placebo hinsichtlich kardialer Ereignisse beobachtet werden. Das gilt sowohl für die Gesamtheit der Patienten als auch für die Population derjenigen Patienten, die keine erhöhte Insulindosis erhalten hatten.

Die Studie CV181057 war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in den Sicherheitsendpunkten zu zeigen. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an kardialen Ereignissen hat dieser Endpunkt nur eine geringe Aussagekraft. Zur Beschreibung der kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität wird daher primär die 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 substanz eigenes kardiovaskuläres Risiko birgt und bestätigen die kardiovaskuläre Sicherheit von Komboglyze[®].

Für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Zielpopulation in der Studie D1680C00003.

Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten für die Zielpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den nicht tödlichen Myokardinfarkten (HR [95%-KI]: 0,58 [0,33;0,99]) zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Ebenso zeigte sich bei Betrachtung aller Myokardinfarkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,58 [0,34;0,97]) zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Bezüglich des kardiovaskulären Todes, des nicht tödlichen Schlaganfalls und aller Schlaganfälle zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbeurteilung der kardio-/ zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität

Ein Myokardinfarkt ist ein lebensbedrohliches Ereignis, das häufig mit Atemnot, starken Schmerzen und Todesangst einhergeht. Die Folgen sind in der Regel Krankenhausaufenthalte, oft invasive Behandlungen wie Stent- und Bypass-Operationen sowie häufig bleibende Folgeschäden und ein erhöhtes Risiko einen weiteren Infarkt zu erleiden.

Die Vermeidung von Myokardinfarkten (nicht tödliche Myokardinfarkte und alle Myokardinfarkte) stellt daher eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für Komboglyze[®] ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien ist die Studie CV181057 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 CV181057

In der Studie CV181057 war die Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c, in der Behandlungsgruppe der mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten statistisch signifikant besser als in der mit Insulin+Metformin+Placebo behandelten Behandlungsgruppe. Allerdings lagen die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter -0,35%, so dass aus den Ergebnissen kein klinisch relevanter Vorteil abgeleitet werden kann. Beim Auftreten von Hypoglykämien gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer HbA1c-Wert-Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 wird ebenfalls bei Patienten, die Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, beobachtet. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht klinisch relevant, da die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter der Relevanzschwelle von -0,35% liegen. Beim Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gibt es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien kein Zusatznutzen vor.

Bezüglich der Senkung des HbA1c-Wertes unter 7,5% ohne Hypoglykämien zeigt sich in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbeurteilung der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze[®] vor.

Betrachtung der Veränderung der täglichen Insulindosis*Studie CV181057*

Bezüglich der Veränderung der täglichen Insulindosis zeigte die Studie CV181057, dass der tägliche Insulinbedarf bei Patienten, die mit Insulin+Metformin+Saxagliptin (MW: 1,3 Internationale Einheiten (IE)/Tag zu Woche 24) behandelt wurden, geringfügiger anstieg als dies bei Patienten der Fall war, die mit Insulin+Metformin+Placebo (MW: 4,1 IE/Tag zu Woche 24) behandelt wurden. Dieser Unterschied war nach 24 Wochen statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant. Nach 52 Wochen blieb dieser Effekt tendenziell erhalten, war jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der Endpunkt Veränderung der täglichen Insulindosis wurde in Studie D1680C00003 nicht berichtet.

Gesamtbeurteilung der Veränderung der täglichen Insulindosis

Für die Veränderung der täglichen Insulindosis ergibt sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze[®].

Betrachtung von stationären Behandlungen*Studie CV181057*

Der Endpunkt stationäre Behandlungen wurde in Studie CV181057 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigt hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Gesamtzahl an hospitalisierten Patienten liegt in der Studienpopulation ebenfalls 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 Studienpopulation der Studie D1680C00003 wurde für eine der Komponenten des sekundären zusammengesetzten Endpunkts, stationäre Aufnahme wegen Herzinsuffizienz, ein Ungleichgewicht zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen mit einer nominalen statistischen Signifikanz zuungunsten von Saxagliptin gefunden (HR [95%-KI]: 1,27 [1,07;1,51], p=0,007).

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

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Studie D1680C00003, 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 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 Phase 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. Eine retrospektive nicht interventionelle Propensity Score Matching Studie auf der Grundlage von US-amerikanischen Versicherungsdaten kam zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen der stationären Aufnahme wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor gegenüber einem Sulfonylharnstoff gab. Ebenso wenig gab es einen Zusammenhang zwischen der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Sitagliptin. Eine andere kürzlich veröffentlichte Studie – "Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs" – führte zu dem Schluss, dass bei den Verwendern von Saxagliptin oder Sitagliptin kein höheres Risiko für Herzinsuffizienz beobachtet wurde als für ausgewählte andere antihyperglykämische Wirkstoffe.

Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Anteils an hospitalisierten Patienten.

Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 ergaben sich bezüglich der stationären Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Dauer aller stationären Aufenthalte pro Patient. Die Dauer der stationären Aufenthalte unterschied sich statistisch signifikant, war jedoch nicht klinisch relevant.

Gesamtbeurteilung der stationären Behandlungen

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

Betrachtung der weiteren Folgekomplikationen

Studie CV181057

Der Endpunkt weitere Folgekomplikationen wurde in Studie CV181057 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Amputation und bezüglich der peripheren Revaskularisationen.

Hinsichtlich der symptomatischen renalen Ereignisse, chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Zielpopulation der Studie D1680C00003. Zu keinem der betrachteten Zeitpunkte trat ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten auf.

Hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Zielpopulation bezüglich der Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie nach 52 Wochen zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 1,70 [1,10;2,63]). Ebenfalls statistisch signifikant unterschieden sich die Gruppen in Hinblick auf die Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,56 [0,32;0,97]).

Für alle anderen Veränderungen der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In Bezug auf die Zeit bis zur ersten Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie ergab sich in der Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbeurteilung der weiteren Folgekomplikationen

Der statistisch signifikante Vorteil bezüglich der Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie nach 52 Wochen und der Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen stellt eine bisher nicht erreichte Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen dar. Dies ist für die Patienten besonders wichtig, da eine Verschlechterung der Nierenfunktion schlussendlich zu Nierenversagen und zur Notwendigkeit einer Dialysebehandlung führen kann. Diese Konsequenzen sind für den Patienten ausgesprochen belastend und verursachen hohe Kosten für die Krankenversicherungen.

Bezüglich der weiteren Folgekomplikationen (Vorteil bei Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie sowie Änderung von Mikro- zu Makroalbuminurie im Sinne einer Vermeidung der Verschlechterung der Nierenfunktion) ergibt sich daher für Komboglyze® ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Studie CV181057

Bezüglich der Gewichtszunahme (>5%) zeigt sich für die beiden Behandlungsgruppen in der Zielpopulation in Studie CV181057 zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied.

Für eine Gewichtsreduktion (>5%) zeigt sich für die beiden Behandlungsgruppen in der Zielpopulation in Studie CV181057 ebenfalls zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

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

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D)*Studie CV181057*

Für die Studie CV181057 sind keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorhanden.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Studie D1680C00003 einerseits deskriptiv als Antworten auf den EuroQoL 5 dimensions (EQ-5D)-Fragebogen und als Änderung des EQ-5D VAS dargestellt. Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 gibt es zu keinem der betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede bezüglich des EQ-5D VAS.

Gesamtbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Somit kann für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze[®] abgeleitet werden.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse*Studie CV181057*

In der Studie CV181057 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Behandlungsgruppen 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 der Studie D1680C00003 ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Auch bezüglich der in der Studie D1680C00003 betrachteten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse haben sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt. Bezüglich der Auffälligkeiten der Leber liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Damit ergibt sich hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze®.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen in den Studien CV181057 und D1680C00003 zeigten in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

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

Endpunkt	CV181057	D1680C00003 (ZP)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Gesamtmortalität (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,89 [0,54;1,46]	Kein ZN/Schaden
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität			
Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI])	2,75 [0,31;23,98] ^{5,6} 2,75 [0,31;23,98] ^{5,7} 2,22 [0,46;10,73] ^{1,7}	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Kombinierter Endpunkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,77 [0,53;1,12]	Kein ZN/Schaden
Kardiovaskulärer Tod (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,83 [0,45;1,51]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,58 [0,33;0,99]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Nicht tödlicher Schlaganfall (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,10 [0,52;2,35]	Kein ZN/Schaden
Alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,58 [0,34;0,97]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Alle Schlaganfälle (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,02 [0,49;2,14]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien			
HbA1c-Senkung (MWD (SE) [95%-KI])	-0,34 (0,120) [-0,58;-0,10] ^{5,6,a} -0,29 (0,122) [-0,53;-0,05] ^{5,7,a} -0,30 (0,134) [-0,57;-0,04] ^{1,7,a}	-0,35 (0,067) [-0,49;-0,22] ^{1,a} -0,29 (0,069) [-0,43;-0,16] ^{2,a} -0,29 (0,069) [-0,43;-0,16] ^{3,a}	Kein ZN/Schaden
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	9,72 [0,55;170,90] ^{5,6} 4,50 [0,55;36,70] ^{5,7} 3,44 [0,75;15,79] ^{1,7}	0,97 [0,71;1,33] ¹ 1,08 [0,81;1,44] ² 1,15 [0,86;1,52] ³	Kein ZN/Schaden
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	1,63 [0,07;40,45] ^{5,6} 1,63 [0,07;40,45] ^{5,7} 1,63 [0,07;40,45] ^{1,7}	1,30 [0,69;2,44]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung	kein Zusatznutzen ^{5,6} kein Zusatznutzen ^{5,7} kein Zusatznutzen ^{1,7}	kein Zusatznutzen ¹ kein Zusatznutzen ² kein Zusatznutzen ³	Kein ZN/Schaden
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	0,59 [0,11;3,05] ^{5,6} 0,59 [0,11;3,05] ^{5,7} 1,08 [0,25;4,66] ^{1,7}	1,45 [0,81;2,57] ¹ 1,35 [0,75;2,44] ² 1,13 [0,67;1,92] ³ 1,23 [0,74;2,06] ⁸	Kein ZN/Schaden

Endpunkt	CV181057	D1680C00003 (ZP)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Veränderung der täglichen Insulindosis (MWD (SE) [95%-KI])	-2,7 (1,18) [-5,0;-0,4]^{5,a} -1,58 (1,866) [-5,26;2,09]¹	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Stationäre Behandlungen			
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von...			
Herzinsuffizienz (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,50 [0,84;2,76]	Kein ZN/Schaden
instabiler Angina Pectoris (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,65 [0,71;4,13]	Kein ZN/Schaden
koronarer Revaskularisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,90 [0,61;1,33]	Kein ZN/Schaden
Hypoglykämie (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	4,87 [0,79;93,30]	Kein ZN/Schaden
Patienten mit stationärem Aufenthalt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,10 [0,89;1,37]	Kein ZN/Schaden
Gesamtdauer pro Patient (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	2,9 (2,170) [-1,35;7,15]	Kein ZN/Schaden
Dauer pro Aufenthalt (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	2,0 (0,842) [0,35;3,65]^a	Kein ZN/Schaden
Weitere Folgekomplikationen			
Zeit bis zur/zum ersten...			
Amputation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,93 [0,80;5,09]	Kein ZN/Schaden
peripheren Revaskularisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	2,06 [0,81;5,85]	Kein ZN/Schaden
symptomatischen renalen Ereignis (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,77 [0,46;1,27]	Kein ZN/Schaden
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,50 [0,02;5,19]	Kein ZN/Schaden
Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	3,18 [0,97;14,17]	Kein ZN/Schaden
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin –Quotienten (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	-0,62 (2,3023) [-5,13;3,89] ¹ -4,42 (3,8036) [-11,87;3,03] ² -3,93 (3,7936) [-11,37;3,51] ³	Kein ZN/Schaden

Endpunkt	CV181057	D1680C00003 (ZP)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Änderungen der Albuminurie ⁴			
Mikro- zu Normoalbuminurie (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,70 [1,10;2,63]¹	Hinweis auf geringen ZN
Mikro- zu Makroalbuminurie (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,56 [0,32;0,97]²	Hinweis auf geringen ZN
Gewichtsveränderung			
Patienten mit Gewichtszunahme um >5% (OR [95%-KI])	2,29 [0,11;48,73] ^{5,6} 1,09 [0,10;12,26] ^{5,7} 1,52 [0,47;4,95] ^{1,7}	0,83 [0,59;1,17] ¹ 0,73 [0,47;1,15] ² 0,83 [0,60;1,15] ³	Kein ZN/Schaden
Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (OR [95%-KI])	5,20 [0,28;95,97] ^{5,6} 3,39 [0,40;28,81] ^{5,7} 0,96 [0,31;2,99] ^{1,7}	0,85 [0,58;1,23] ¹ 1,10 [0,71;1,69] ² 0,95 [0,69;1,32] ³	Kein ZN/Schaden
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)⁴	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate UE (OR [95%-KI])	0,86 [0,48;1,52] ^{5,6} 0,83 [0,47;1,49] ^{5,7} 0,82 [0,45;1,49] ^{1,7}	1,02 [0,79;1,32]	Kein ZN/Schaden
Gesamtrate SUE (OR [95%-KI])	0,63 [0,18;2,13] ^{5,6} 0,70 [0,23;2,09] ^{5,7} 0,55 [0,22;1,38] ^{1,7}	1,03 [0,82;1,29]	Kein ZN/Schaden
Studienabbrüche aufgrund von UE (OR [95%-KI])	0,80 [0,13;4,90] ^{5,6} 1,08 [0,19;6,02] ^{5,7} 1,35 [0,26;7,16] ^{1,7}	0,92 [0,55;1,52]	Kein ZN/Schaden
UE von speziellem Interesse ⁴ (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
<p>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</p> <p>a: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch und oder Fazit-relevant</p> <p>¹ 52 Wochen</p> <p>² 104 Wochen</p> <p>³ Behandlungsende</p> <p>⁴ Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet</p> <p>⁵ 24 Wochen</p> <p>⁶ Exklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis</p> <p>⁷ Inklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis</p> <p>⁸ LOCF</p>			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Ein Myokardinfarkt ist für den Betroffenen ein lebensbedrohliches Ereignis, das häufig mit Atemnot, starken Schmerzen und Todesangst einhergeht. Die Folgen sind Krankenhauseinweisungen, oft invasive Behandlungen wie Stent- und Bypass-Operationen sowie häufig bleibende Folgeschäden und ein erhöhtes Risiko einen weiteren Infarkt zu erleiden. Bei Diabetes-Patienten weisen Myokardinfarkte oftmals einen atypischen und symptomarmen Verlauf auf und werden daher erst verzögert erkannt und behandelt. Die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen stellt daher ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes dar. Eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch antidiabetische Wirkstoffe sollte daher ausgeschlossen werden. Weiterhin weist die EMA (European Medicines Agency) in ihrer Richtlinie zur Durchführung von Studien im Bereich Diabetes mellitus darauf hin, dass neue Antidiabetika vorzugsweise einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren haben sollten. Auch die FDA (Food and Drug Administration) fordert seit 2008 den Ausschluss eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos von neuen antidiabetischen Arzneimitteln bereits vor Marktzulassung. Die Studie D1680C00003 war als Langzeit-Studie zur Untersuchung der kardio- bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität unter einer Saxagliptintherapie zusätzlich zu einer optimierten Begleittherapie (Standard of Care, SOC) im Vergleich zu einer optimierten Begleittherapie ohne Saxagliptin angelegt. Die Ergebnisse der Studie D1680C00003 – zusammen mit denen der Studie CV181057 – weisen den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze[®], insbesondere unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nach.

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung ergibt sich mit der Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit insgesamt für Komboglyze[®] **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Komboglyze[®] in**

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

Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin. Dies ergibt sich zum einen aus dem oben beschriebenen Vorteil bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Symptome hinsichtlich der Myokardinfarkte. Ein Myokardinfarkt ist ein lebensbedrohliches Ereignis, das häufig mit Atemnot, starken Schmerzen und Todesangst einhergeht. Die Folgen sind in der Regel Krankenhausaufenthalte, oft invasive Behandlungen wie Stent- und Bypass-Operationen sowie häufig bleibende Folgeschäden und ein erhöhtes Risiko einen weiteren Infarkt zu erleiden. Des Weiteren besteht ein Vorteil bezüglich der Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen hinsichtlich der weiteren Folgekomplikationen, der sich in einem Vorteil bezüglich der Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie sowie der Änderung von Mikro- zu Makroalbuminurie ausdrückt. Dies ist für die Patienten besonders wichtig, da eine Verschlechterung der Nierenfunktion schlussendlich zu Nierenversagen und zur Notwendigkeit einer Dialysebehandlung führen kann. Diese Konsequenzen sind für den Patienten ausgesprochen belastend und verursachen darüber hinaus hohe Kosten für die Krankenversicherungen. Diesen Vorteilen steht bei keinem der betrachteten Endpunkte ein Nachteil entgegen.

Durch die langfristig und international angelegte, randomisierte, doppelblinde, klinische Vergleichsstudie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin nun bestätigt werden. In der Gesamtstudie zeigte sich für den primären kombinierten Endpunkt (MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall), sowie für den sekundären kombinierten Endpunkt (MACE+Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisation) und für die Gesamtmortalität, dass Saxagliptin im Rahmen einer etablierten Basistherapie im Vergleich zu Placebo das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht. 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 und Insulin. Die Daten aus der Zielpopulation der Studie D1680C00003 zeigen im Hinblick auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie weiterer Folgekomplikationen keinen Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus zeigt sich sogar ein Vorteil für Myokardinfarkt und die Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie sowie für die Änderung von Mikro- zu Makroalbuminurie im Sinne einer Verschlechterung der Nierenfunktion für eine Therapie mit Komboglyze® in Kombination mit Insulin gegenüber einer Behandlung mit Insulin+Metformin.

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

Die Zugabe von Saxagliptin zu einer bestehenden, nicht ausreichenden Therapie mit Insulin und Metformin stellt somit eine Alternative zu einer Insulindosiseskalation dar, die in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 das Herzinfarkttrisiko senkt und einer Verschlechterung der Nierenfunktion vorbeugt.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass das vorliegende Modul zur Neubewertung von Saxagliptin als Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin die initial eingereichte Evidenzbasis vergrößert. Die Befristungsgründe zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin konnten mittels der vorgelegten Evidenz adäquat adressiert und entkräftet werden. Auf Basis des Zusatznutzens bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Symptome aufgrund der Senkung des Herzinfarkttrisikos und der Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen durch die Vermeidung der Verschlechterung der Nierenfunktion sowie dem Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit ergibt sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Komboglyze® in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Insulin+Metformin.**

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

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gesamt mortalität	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität ³	Beträchtlich	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Veränderung der täglichen Insulindosis	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Stationäre Behandlungen ¹	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Folgekomplikationen ²	Gering	Hinweis
Gewichtsveränderung	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Unerwünschte Ereignisse	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
¹ Aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation, Hypoglykämie ² Ergebnis für die Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie nach 52 Wochen und für die Änderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen. Für alle anderen betrachteten Folgekomplikationen ergibt sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden. ³ Ergebnis für nicht tödliche Myokardinfarkte und alle Myokardinfarkte. Für den kombinierten Endpunkt sowie die weiteren Einzelkomponenten ergibt 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-Diabetikern. 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 (Immediate release)). 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 anderem 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 4B stellt den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze[®] in der Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) dar. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A wird in einem separaten Modul (Modul 4A) dargestellt. Das Anwendungsgebiet Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff, d. h. als orale Dreifach-Kombinationstherapie (Nutzenbewertungsverfahren Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 01.10.2013) ist nicht befristet und damit nicht Gegenstand der vorliegenden Wiedereinreichung (G-BA, 2013a).

Fragestellung

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung adressiert den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze[®] in Add-on Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Humaninsulin+Metformin.

Die Fragestellung lautet:

Ist für Komboglyze[®] in Kombination mit Insulin in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit einer Kombinationsbehandlung mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert sind, als Ergänzung zu Diät und Bewegung“ basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin+Metformin) unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten nachweisbar?

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 2. Mai 2013 Metformin+Saxagliptin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (im Anwendungsgebiet A) bestätigt, diesen Beschluss jedoch auf zwei Jahre befristet (G-BA, 2013b). 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 laufenden Langzeitsicherheitsstudie (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus – TIMI 53, SAVOR-TIMI 53) von AstraZeneca herangezogen werden (G-BA, 2013d). Der G-BA führte während des Beratungsgesprächs weiterhin aus, dass die Daten dieser Langzeitsicherheitsstudie in dem zum Ablauf der Befristung vorliegenden Dossier erwartet werden (G-BA, 2014b). 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 SAVOR-TIMI 53 nun vorliegen.

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 hat im Zuge der Erstbewertung nach § 35a SGB V einen Zusatznutzen von Komboglyze® festgestellt.

Patientenpopulation

Die Fragestellung im vorliegenden Anwendungsgebiet betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Dazu werden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin+Metformin, 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, 2015). 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 Humaninsulin+Metformin.

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

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

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

Darüber hinaus legen mehrere in Deutschland durchgeführte Beobachtungsstudien den Schluss nahe, dass Insulinanaloga bezüglich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit gegenüber Humaninsulin sogar eher vorteilhaft sind (Kress et al., 2012; Rathmann und Kostev, 2013; Rathmann et al., 2014).

Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga aufgrund der therapeutischen Vergleichbarkeit mit Humaninsulin gegeben. Im Folgenden wird die zweckmäßige Vergleichstherapie daher als Insulin+Metformin bezeichnet.

Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga aufgrund der therapeutischen Vergleichbarkeit mit Humaninsulin gegeben.

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, 2015): Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Intervention: Behandlung mit Saxagliptin in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg/Tag) als Kombinationstherapie mit Metformin in einer unter Anwendung von Komboglyze[®] erreichbaren Dosis (≥ 1700 mg) in Kombination mit Insulin.

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

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

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch am 11.08.2011 festgelegten (Brunschier et al., 2011) und am 20.10.2014 bestätigten Therapie (G-BA, 2014b): Eine Kombinationsbehandlung mit Insulin+Metformin. Wie in Abschnitt 4.2.1 dargelegt, werden hierbei Humaninsulin und Insulinanaloga berücksichtigt.

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

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

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

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

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

Studientyp: Da diese Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium zum Studientyp die Nutzenbewertung auf RCT ein, da RCT, sofern sie

² Surrogatendpunkt

methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

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

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten ¹ mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und Behandlungs-naive Patienten bzw. Patienten ohne Insulinbehandlung Tierexperimentelle Studien
Intervention ²	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin (5 mg/Tag) und Metformin (>1700 mg/Tag) ³ (freie oder fixe Kombination) und Insulin	Andere Dosierungen, andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie ²	Kombinationsbehandlung Insulin+Metformin (es werden Humaninsulin und Insulinanaloga berücksichtigt)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt 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 genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar
<p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>1: Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min werden ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.</p> <p>2: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>3: Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Komboglyze® möglich ist (Zielpopulation).</p>		

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 sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. 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 (Insulin+Metformin) erlauben.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in **Anhang 4-B** zu dokumentieren.

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zu 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 sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 aufgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der

Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

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

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

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für alle für die gegebenen Fragestellungen 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 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

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.

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

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

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler (SE) oder Standardabweichung (SD) bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen (MWD) berichtet. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wird der Standardfehler (SE) für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel $SE_{Diff} = \sqrt{SE_A^2 + SE_B^2}$ berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen normalverteilter, kontinuierlicher Variablen werden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. Standardfehler=Standardabweichung/ \sqrt{n} . Im Falle eines statistisch signifikanten Behandlungsunterschiedes bezüglich der MWD wird zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen, wenn weder validierte Irrelevanzgrenzen noch Responderanalysen vorliegen. Dann wird für die Irrelevanzgrenze der Wert 0,2 verwendet (IQWiG, 2015).

Für dichotome Zielvariablen wird das OR, das relative Risiko (RR) und die ARR sowie die entsprechenden 95%-KI berichtet. Falls in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Wird in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis berichtet, so ist eine Berechnung des OR und RR nicht möglich. Für die Beschreibung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens wird das OR, als das vom GBA präferierte Effektmaß, herangezogen.

Falls in der entsprechenden Publikation oder in dem entsprechenden Studienbericht diese OR, RR und/oder ARR bzw. MWD nicht berichtet wurden, so werden diese inklusive exakter 95%-KI unter der Verwendung der Software RevMan nachberechnet.

Für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis werden beobachtete Häufigkeiten und Anteile sowie zeitadjustierte Eventraten dargestellt. Als Effektschätzer werden HR mit den dazugehörigen KI aus adjustierten Cox-Regressionen berichtet. Im Falle von null Ereignissen in einer Gruppe ist das HR nicht berechenbar. Da das Cox-Regressionsmodell inkl. Berechnung des HR für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis die primäre

präspezifizierte Analyseverfahren darstellt, wird im Falle von nicht berechenbaren HR auf die Berechnung von anderen Effektmaßen verzichtet und es erfolgt eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

Zur Erfüllung der Anforderungen an ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß G-BA und IQWiG-Vorgaben werden im Rahmen der Darstellung des (Zusatz-)Nutzens Effektschätzer aus den Einzelstudien inkl. Angabe von 95%-KI berechnet.

Die in diesem Dossier präsentierten Analysen sowie die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2015). Entsprechend unserer Interpretation der Empfehlungen des IQWiG werden alle p-Werte $<0,05$ (sowie alle 95%-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 Retionopathie)
 - Progressive Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit oder Notwendigkeit einer Nierentransplantation
 - Amputationen
 - Hyperosmolare Komata
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen

- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - HbA1c⁶
 - Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
 - Veränderung der täglichen Insulindosis

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 wiedergespiegelt. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunktkategorien als patientenrelevant eingestuft hat (IQWiG, 2009b; IQWiG, 2013).

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

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

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

- Kardiovaskulärer Tod
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt
- Nicht tödlicher Schlaganfall

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

⁶ Surrogatendpunkt

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 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, 2014a).

In Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes werden Hypoglykämien nur unter der Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) betrachtet. Das liegt darin begründet, dass bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel ist (IQWiG, 2009b; IQWiG, 2009a). Es muss dabei aber berücksichtigt werden, dass eine intensiviertere 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 ¹
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen ²
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Nachteil	Nachteil	Schaden

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin
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 FDA (FDA, 2008a), auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht Blutglukoseselbstmessung bezieht (IQWiG, 2009a). 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 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 (>0,175%) diskutiert (IQWiG, 2009a). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

1: Auch beim Vorliegen eines Vorteils oder Nachteils beim Endpunkt HbA1c wird der Endpunkt Blutzuckerkontrolle (HbA1c) lediglich zur Beurteilung der Hypoglykämie-Rate herangezogen; ein klinisch relevanter Unterschied von HbA1c allein rechtfertigt daher noch nicht die Gesamtbeurteilung Zusatznutzen bzw. „weniger Nutzen“, da die Relevanz dieses Endpunkts als Surrogatparameter in Frage gestellt wird.
2: Für diese Konstellationen der Einzelendpunkte muss eine einzelfallbezogene Gesamtbeurteilung durchgeführt werden, da das Ausmaß des Vorteils für Blutzuckersenkung gegenüber dem Ausmaß des Nachteils für Hypoglykämie-Rate abgewogen werden muss.

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

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

Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie 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, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Betrachtung des kombinierten Endpunktes 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.

Da es unter einer Insulintherapie häufig zu Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahmen kommen kann, ist die **Einsparung der Insulindosis** ein weiteres patientenrelevantes Therapieziel (Inzucchi et al., 2012; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Adipositas Gesellschaft et al., 2014). Es gilt dabei zu berücksichtigen, dass der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten einen Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten haben (Farmer et al., 2011).

Im Dossier werden für den Endpunkt **Stationäre Behandlungen** (Hospitalisierungen) der Anteil an Patienten mit stationärem Aufenthalt und die Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte berichtet. Weiterhin wird der Anforderung des G-BA entsprochen, die Ursachen für die Hospitalisierungen mit anzugeben und den Endpunkt entsprechend detailliert darzustellen (G-BA, 2014b). Im Dossier werden daher wie im Studienprotokoll vorgesehen 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 oder Notwendigkeit einer Nierentransplantation:
 - Zeit bis zum ersten renalen Ereignis
 - Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten
 - Erhebliche Änderung der Albuminurie
 - Zeit von der Randomisierung bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation
- Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie)
 - Zeit bis zur ersten dokumentierten Laserbehandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie oder anderer lokaler Behandlung der diabetischen Retinopathie

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

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsgebiet Typ-2-Diabetes mellitus explizit dargestellt (IQWiG, 2007; IQWiG, 2009b). 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 für die Ableitung eines Zusatznutzens als patientenrelevant betrachtet. Eine Gewichtsreduktion von 5% wird bei einem BMI von 27-35 kg/m² in der aktuellen Leitlinie empfohlen, bei einem BMI >35 kg/m² sollten mehr als 10% des Gewichts abgenommen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Reduktion des Körpergewichts um 5% bzw. 10% wird daher als klinisch relevant angesehen und Responderanalysen bezüglich einer Gewichtsabnahme von mindestens 5% durchgeführt.

Zur Beurteilung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** wird der EQ-5D 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

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

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-Fragebogen 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 Rate an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse gemäß den jeweiligen Definitionen in den Studienberichten betrachtet. Wie vom G-BA im Beratungsgespräch zu Komboglyze[®] gefordert (G-BA, 2014b), werden zusätzlich unerwünschte Ereignisse auf System Organ Class-Basis dargestellt.

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

Zur Untersuchung der **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext** wurden 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 Insulin+Metformin+ein weiteres orales Antidiabetikum (OAD) wechselten. Bei diesen Patienten wurde der HbA1c-Wert vor Umstellung auf die neue Therapie ausgewertet, welche mit den Baseline-Charakteristika der Zielpopulation verglichen wurden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁷ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

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

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

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

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

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie etwa Review Manager (RevMan, Version 5.3), durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen

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.

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, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

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

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz werden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorliegen, Responder-Analysen herangezogen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgt eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgt die Bewertung des Gruppenunterschiedes 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 einzelne Studie 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 I²-Statistik (Higgins et al., 2003). Um statistische Heterogenität festzustellen, wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die I²-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:

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

1. Falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
2. Falls die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erscheinen lassen. Klinische Heterogenität 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 der patientenrelevanten Endpunkte, 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.

Dargestellt werden für die stetigen Endpunkte primär die Analysen, wie diese im Studienprotokoll präspezifiziert und im Studienbericht primär berichtet wurden (z. B. mittels der Last observation carried forward [LOCF]-Methode). Des Weiteren werden auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen (z.B. Repeated-Measurements-Analysen) berichtet. Außerdem werden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse auch die in den Studien geplanten Auswertungen dargestellt, bei denen der Effekt der Insulindosierhöhungen auf die stetigen Endpunkte nicht berücksichtigt werden sollte. Dazu wurden die Werte eines Patienten nach einer Insulindosierhöhung mittels der LOCF-Methode mit dem letzten Wert vor der

Dosiserhöhung ersetzt. Die daraus resultierenden Ergebnisse werden als Analysen „exklusive der Patienten, die eine Insulindosiserhöhung erhielten“ gekennzeichnet, die primären Ergebnisse als Analysen „inklusive der Patienten, die eine Insulindosiserhöhung erhielten“.

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

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

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter
- Länder bzw. Regionen
- in den Studien präspezifizierte Subgruppen

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

Es wurden keine Subgruppenanalysen nach dem Schweregrad der Erkrankung durchgeführt, die Begründung hierfür ist in Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

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

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.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁰. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹¹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹² oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹³, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

¹⁰ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁵.

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

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

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

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

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

$$\text{Das 95\%-Konfidenzintervall für } \ln \theta_{BC} \text{ berechnet sich als } \ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

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

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.

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181057	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 28 Wochen	Insulin±Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Insulin±Metformin +Placebo
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	abgeschlossen	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
D1680C00010	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Insulin±Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Insulin±Metformin +Placebo
CV181142	nein	ja	laufend ¹	6 Wochen	Insulin±Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Insulin±Metformin +Placebo

¹ Die Studie war für längere Zeit unterbrochen und läuft derzeit wieder.

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

Der Studienstatus ist zum 04.04.2016 abgebildet.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D1680C00010	Falsche Patientenpopulation.
CV181142	Die Studiendauer beträgt nur 6 Wochen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu Saxagliptin am 01.04.2016 ergab insgesamt 1094 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 244 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 850 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 834 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 16 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Insgesamt wurde 1 Publikation begründet ausgeschlossen (Abbildung 1; Anhang 4-C, Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und 15 Publikationen für zwei relevante Studien identifiziert, die Insulin+Metformin+Saxagliptin direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin verglichen.

Darunter wurde eine direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin vergleichende Studie (CV181057 (Barnett et al., 2012; Barnett et al., 2013) gefunden und in den Studienpool eingeschlossen.

Weiterhin konnte die kardiovaskuläre Sicherheitsendpunktstudie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) identifiziert werden (Scirica et al., 2011; Krempf, 2013; Mosenzon et al., 2013; Scirica et al., 2013; Spinar und Smahelova, 2013; Krempf, 2014; Raz et al., 2014; Scirica et al., 2014; Leibowitz et al., 2015; Leiter et al., 2015; Mosenzon et al., 2015; Udell et al., 2015; Cavender et al., 2016). Diese Studie verglich eine Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit dem aktuellen Behandlungsstandard (Standard of Care, SOC) mit SOC+Placebo. 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 Insulin+Metformin vorbehandelt waren. Im Zuge der Randomisierung konnten diese Patienten als Add-on Saxagliptin erhalten. Deshalb ist die Studie teilweise dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnen und wurde in den Studienpool eingeschlossen.

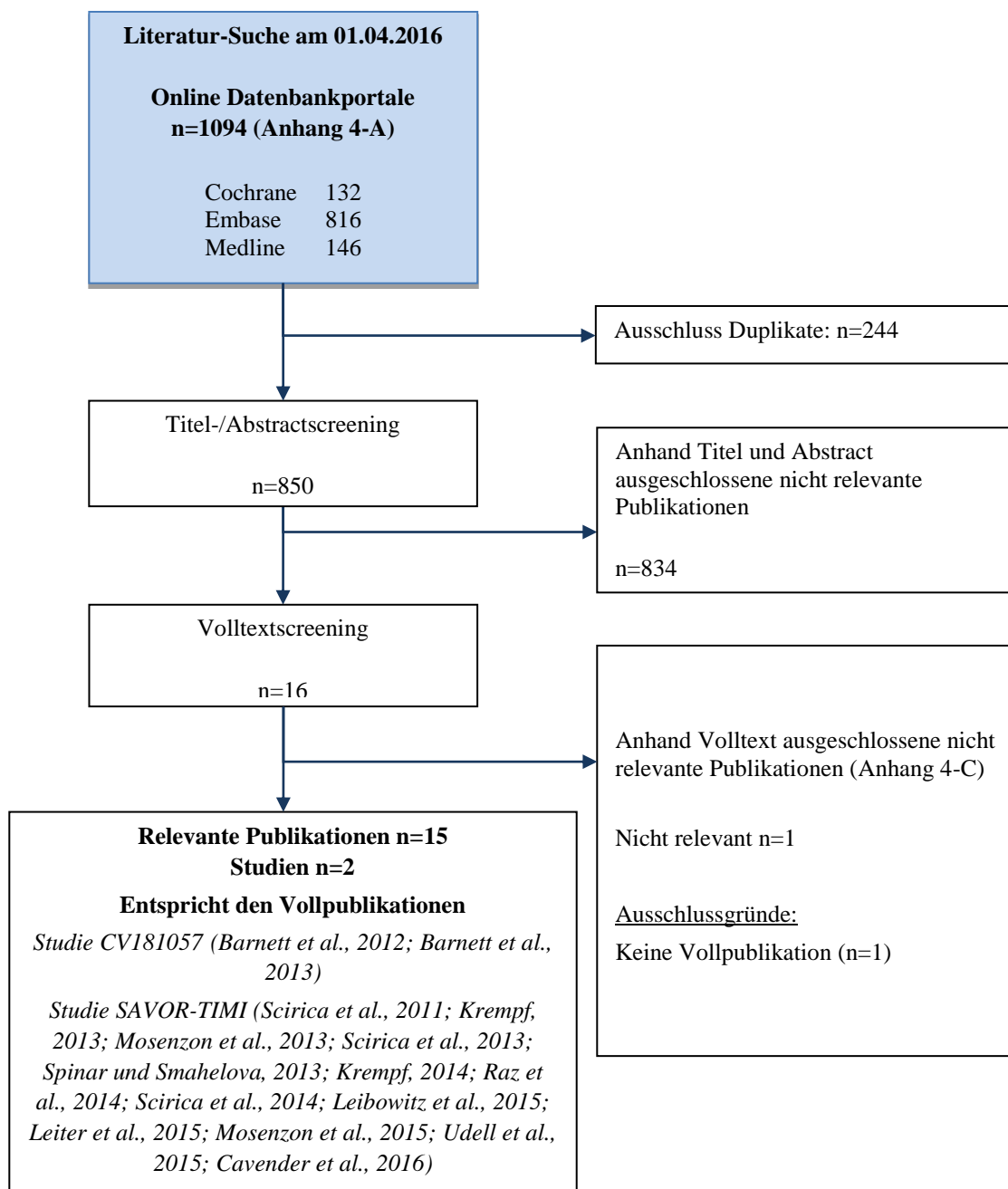


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
CV181057	clinicaltrials.gov [NCT00757588] (ClinicalTrials.gov, 2016b) WHO ICTRP [NCT00757588] (ICTRP Search Portal, 2016a) EU-CTR [2008-001089-10] (EU Clinical Trials Register, 2016b)	ja	ja	abgeschlossen
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	clinicaltrials.gov [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016a) WHO ICTRP [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) EU-CTR [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016a) PharmNet.Bund [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Recherche wurde am 04.04.2016 und 05.04.2014 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 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert (inkl. Insulindosiserhöhung)						
CV18105 7	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2011)	ja clinicaltrials.gov [NCT00757588] (ClinicalTrials.gov, 2016b) WHO ICTRP [NCT00757588] (ICTRP Search Portal, 2016a) EU-CTR [2008-001089-10] (EU Clinical Trials Register, 2016b)	ja (Barnett et al., 2012; Barnett et al., 2013)
Placebokontrollierte kardiovaskuläre Sicherheitsendpunktstudie						
D1680 C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013)	ja clinicaltrials.gov [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016a) WHO ICTRP [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b) EU-CTR [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016a) PharmNet.Bund [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016)	ja (Scirica et al., 2011; Krempf, 2013; Mosenzon et al., 2013; Scirica et al., 2013; Spinar und Smahelova, 2013; Krempf, 2014; Raz et al., 2014; Scirica et al., 2014; Leibowitz et al., 2015; Leiter et al., 2015; Mosenzon et al., 2015; Udell et al., 2015; Cavender et al., 2016)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
CV181057	RCT, multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelstudie der Phase IIIb, Zuteilungsverhältnis 2:1	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckerwert mit Insulin oder in Kombination mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$).	Insulin \pm Metformin+Saxagliptin (n=304) vs. Insulin \pm Metformin+Placebo (n=151) ^a	4 Wochen Run-in Phase: Medikation wie bisher Behandlung: 24 Wochen Kurzzeitphase 52 Wochen Kurz- und Langzeitphase	International (10 Länder, 72 Zentren), 13.11.2008 – 28.04.2010	<u>24 Wochen:</u> Primäres Ziel: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 24 und bis Woche 52 Sekundäre patientenrelevante Ziele: Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur 24. Woche Gewichtsveränderung Hypoglykämie Unerwünschte 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 ^b	Saxagliptin + SOC (n=8280) Placebo + SOC (n=8212)	Die Studiendauer war abhängig vom Auftreten einer vorab definierten Ereigniszahl von kardiovaskulären Ereignissen. Visiten fanden alle 6 Monate statt	International 05/2010 – 05/2013	Primärer Endpunkt: Kombinierter Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödliche ischämische Schlaganfälle Weitere patientenrelevante Endpunkte: Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes Zeit bis zur peripheren

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Standard of care</p> <p>a: Für die Nutzenbewertung in der Zielpopulation wurde die Subpopulation Insulin+Metformin+Saxagliptin (n=136) versus Insulin+Metformin+Placebo (n=73) betrachtet. Alle Patienten in der Zielpopulation haben eine unter Anwendung von Komboglyze[®] erreichbare Dosierung von 5 mg Saxagliptin und ≥ 1700 mg Metformin erhalten.</p> <p>b: 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyslipidämie (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der letzten 6 Monate, definiert als mindestens eines der folgenden): <ul style="list-style-type: none"> - 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>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CV181057	Insulin ± Metformin (jeweils offene Gabe) + Saxagliptin 5 mg (doppelblind)	Insulin ± Metformin (jeweils offene Gabe) + Placebo (doppelblind)	4 Wochen Lead-in Phase: Diät+Übungsprogramm+offene Gabe von Insulin und Metformin (gleiche Dosisaufnahme wie vor Studienbeginn) Kurzzeitphase (24 Wochen): Weiterführung der offenen Insulin+Metformin-Gabe, zusätzlich Saxagliptin 5 mg oder Placebo Keine andere Insulintypgabe möglich, Insulindosisänderung als Notfallmedikation Kurz- und Langzeitphase (52 Wochen): Weiterführung der Studienmedikation, aber Dosisanpassung und Änderung des Insulintyps möglich
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: Informed Consent, 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: UEs, Überleben, kardiovaskuläre Ereignisse
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; FPG: Fasting plasma glucose; SOC: Standard of care; UE: Unerwünschtes Ereignis			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht	BMI (kg/m ²)		Gewicht (kg)	
		MW (SD)	w / m (%)	MW (SD)		MW (SD)	
CV181057							
Insulin±Metformin +Saxagliptin	304	57,2 (9,43)	60,5 / 39,5	32,57 (5,649)		87,65 (18,565)	
Insulin±Metformin +Placebo	151	57,3 (9,27)	55,0 / 45,0	31,76 (4,757)		86,21 (16,544)	
D1680C00003 - SP							
Saxagliptin+SOC	8280	65,1 (8,52)	33,4 / 66,6	8273	31,1 (5,47)	8277	87,7 (18,69)
Placebo+SOC	8212	65,0 (8,58)	32,7/67,3	8190	31,2 (5,66)	8197	88,1 (19,37)
BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; w/m: weiblich/männlich							

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

Studie Gruppe	N	HbA1c- Ausgangswert (%)		Diabetesdauer (Jahre)		Anzahl der Studienabbrecher	
		MW (SD)		MW (SD)		n (%)	
CV181057							
Insulin±Metformin +Saxagliptin	304	8,67 (0,896)		11,8 (6,93)		58 (19,1)	
Insulin±Metformin +Placebo	151	8,64 (0,855)		12,2 (7,37)		26 (17,2)	
D1680C00003 - SP							
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)	
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation							

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 ausgewerteten 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/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
CV181057					
Insulin+Metformin +Saxagliptin	136	57,0 (9,53)	60,3 / 39,7	33,97 (5,572)	91,73 (18,041)
Insulin+Metformin +Placebo	73	57,5 (8,59)	53,4 / 46,6	32,68 (4,289)	89,82 (13,770)
D1680C00003 - ZP					
Insulin+Metformin +Saxagliptin+SOC	772	62,6 (7,46)	30,7 / 69,3	772 32,5 (5,25)	772 93,3 (18,73)
Insulin+Metformin +Placebo+SOC	734	62,5 (7,31)	31,1 / 68,9	727 32,8 (5,85)	730 93,7 (19,51)
BMI: Body Mass Index; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of care; w/m: weiblich/männlich; ZP: Zielpopulation					

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

Studie Gruppe	N	HbA1c-Ausgangswert (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
CV181057				
Insulin+Metformin +Saxagliptin	136	8,58 (0,858)	11,5 (7,13)	21 (15,4)
Insulin+Metformin +Placebo	73	8,59 (0,836)	13,2 (7,51)	12 (16,4)
D1680C00003 - ZP				
Insulin+Metformin +Saxagliptin+SOC	772	765 8,3 (1,35)	772 15,1 (8,18)	14 (1,8)
Insulin+Metformin +Placebo+SOC	734	727 8,4 (1,30)	734 15,0 (7,91)	10 (1,4)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SOC: Standard of care; SD: Standardabweichung; ZP: Zielpopulation				

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

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

Studienbeschreibung

Studie CV181057

Beschreibung der Studie CV181057

Die Studie CV181057 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase IIIb-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit Insulin oder in Kombination mit Insulin+Metformin zu untersuchen. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckerspiegel durch Insulin allein oder Insulin in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte (HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$). Randomisiert wurden 455 Patienten in einem 2:1 Zuteilungsverhältnis, stratifiziert nach der Einnahme von Metformin (ca. 70% der Studienteilnehmer erhielten Metformin). Die Studie wurde untergliedert in eine Lead-In-Phase, eine Kurzzeitphase (24 Wochen) und eine Kurz- und Langzeitphase (52 Wochen).

Definition der Zielpopulation der Studie CV181057

Für diese Nutzenbewertung wurden die Studiendaten ausschließlich für die Zielpopulation ausgewertet. Alle Patienten in der Zielpopulation wiesen unter einer Vortherapie von Insulin und mindestens 1700 mg Metformin einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker auf.

Charakterisierung der Zielpopulation der Studie CV181057

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in den Behandlungsgruppen ähnlich. Die Studienteilnehmer in der Zielpopulation (Insulin+Metformin+Saxagliptin / Insulin+Metformin+Placebo) waren im Mittel 57,0 / 57,5 Jahre alt, hatten einen BMI von 33,97 / 32,68 kg/m² und ein Gewicht von 91,73 / 89,82 kg. In der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe wurden unwesentlich mehr Frauen (60,3%) als in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe (53,4%) eingeschlossen. Der HbA1c-Ausgangswert war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (8,58% / 8,59%). Die Patienten hatten ihre Krankheit bereits über 10 Jahre (im Mittel 11,5 / 13,2 Jahre). 19,1% / 17,2% der Patienten in der Studie brachen diese innerhalb der 52-wöchigen Kurz- und Langzeitphase ab.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Beschreibung Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studie D1680C00003 war als Phase-IV-Langzeit-Studie zur Untersuchung der kardio- bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität bei Risikopatienten unter einer Saxagliptintherapie im Vergleich zu einer optimierten Begleittherapie (Standard of Care, SOC) angelegt. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus, mit einem HbA1c $> 6,5\%$ und $< 12\%$ und einem hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder multiple Risikofaktoren, eingeschlossen. Durch den Einschluss von Hochrisikopatienten (inkl. Patienten ≥ 65 Jahre und Patienten mit einer moderaten bis schweren Nierenfunktionsstörung) besitzt die untersuchte Population eine hohe Relevanz für den Versorgungsalltag von Patienten mit Typ-2 Diabetes

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

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

Das Design der Studie D1680C00003 entspricht damit den Auflagen der Zulassungsbehörden (FDA und EMA) an die Patientenpopulation, die Endpunkte und die Studiendauer. Seit Erscheinen der Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes (FDA, 2008b) fordert die FDA den Nachweis der kardiovaskulären Unbedenklichkeit bereits vor Marktzulassung. Dazu sollte bereits für Phase-II- und Phase-III-Studien ein unabhängiges Komitee zur Beurteilung der kardiovaskulären Endpunkte gebildet werden und die Evaluierung der Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Herzinfarkt standardmäßig erfolgen. Weitere Endpunkte von Interesse können die Hospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms und akute Revaskularisationsprozesse sein. Weiterhin sollten Patienten mit höherem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis eingeschlossen werden (längere Diabetesdauer, ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung). Um die kardiovaskuläre Sicherheit adäquat beurteilen zu können, ist in der Regel eine Studiendauer von mindestens zwei Jahren notwendig.

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

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Behandlungsgruppen der Studienpopulation (Saxagliptin+SOC / Placebo+SOC) unterscheiden sich nicht wesentlich. Die Ergebnisse der Studienpopulation der Studie D1680C00003 werden im Folgenden zusätzlich zur Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet präsentiert. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Komboglyze® in Add-on Kombinationstherapie mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Ergebnisse für die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets verwendet.

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

Um einen Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin zeigen zu können, wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Dabei wurden in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit Metformin ≥ 1700 mg und Insulin vorbehandelt waren und keine moderate oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 mL/min) aufwiesen, was der Komboglyze®-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht.

Für diese Nutzenbewertung wurden die Studiendaten ausschließlich für die Zielpopulation ausgewertet. Alle Patienten in der Zielpopulation wiesen unter einer Vortherapie von Insulin und mindestens 1700 mg Metformin einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker auf.

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

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in den Behandlungsgruppen ähnlich. Die Studienteilnehmer in der Zielpopulation (Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC / Insulin+Metformin+Placebo+SOC) waren im Mittel 62,6 / 62,5 Jahre alt, hatten einen BMI von 32,5 / 32,8 kg/m² und ein Gewicht von 93,3 / 93,7 kg. 30,7% / 31,1% der eingeschlossenen Patienten waren Frauen. Der HbA1c-Ausgangswert war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (8,3% / 8,4%). Die Patienten hatten ihre Krankheit seit 15 Jahren. Der Anteil der Studienabbrecher lag bei 1,8% / 1,4%.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Damit entsprechen die Charakteristika der Zielpopulation auch den Charakteristika der mit dem IMS® Disease Analyzer ausgewerteten Patienten in Deutschland, die mit Insulin+Metformin+OAD (Vergleichsarm, n=2385) sowie mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelt wurden (Behandlungsarm, n=114) (IMS Health, 2016). Im Vergleichsarm (IMS-Daten) (Insulin+Metformin+OAD) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 66,8 Jahre (SD: 10,7) alt, wogen durchschnittlich 95,1 kg (SD: 20,2; n=703) und hatten einen mittleren BMI von 32,9 kg/m² (SD: 5,9; n=655). Der Anteil der Frauen lag bei 43% und lag damit etwas über dem Anteil in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 und etwas unterhalb von dem in der Studie CV181057. Insgesamt wurden 12,5% (n=298) der 2385 mit Insulin+Metformin+OAD behandelten Patienten im beobachteten Zeitraum (1. Halbjahr 2014 vs. 2. Halbjahr 2014) auf diese Therapie umgestellt. Für 62% dieser Patienten (n=186) war der HbA1c-Wert dokumentiert. Vor der Umstellung

wiesen die Patienten einen mittleren HbA1c von 67,1 mmol/mol (entspricht einem HbA1c von 8,3%; SD: 14,0 mmol/mol) vor.

Im Behandlungsarm (IMS-Daten) (Insulin+Metformin+Saxagliptin) waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 66,3 Jahre (SD: 10,7) alt, wogen durchschnittlich 94,3 kg (SD: 22,7; n=40) und hatten einen mittleren BMI von 32,6 kg/m² (SD: 6,0; n=38). Der Anteil der Frauen lag bei 46%. Insgesamt wurden 27,2% (n=31) der 114 mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten innerhalb des betrachteten Zeitraums auf diese Therapie umgestellt. Für 52% dieser Patienten (n=16) war der HbA1c-Wert dokumentiert. Vor der Umstellung wiesen die Patienten einen mittleren HbA1c von 61,5 mmol/mol (entspricht einem HbA1c von 7,8%; SD: 9,9 mmol/mol) vor.

Die Charakteristika der ausgewerteten Patienten im Vergleichsarm und im Behandlungsarm (IMS-Daten) sind vergleichbar und weichen nicht wesentlich von den Charakteristika der Zielpopulation ab, mit der Ausnahme des leicht veränderten 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 4.3.1.3.1.9 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 nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die in den Studien CV181057 und D1680C00003 erfasste absolute Veränderung des HbA1c spiegelt die in der aktuellen NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) beschriebenen Empfehlungen zur Bedeutung der mit einer antihyperglykämischen Therapie zu erreichenden Blutzuckerkontrolle in einem definierten Korridor wider, wurde hier aber nur zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, berücksichtigt. Die NVL nennt die Vermeidung von Hypoglykämien explizit bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl, so dass der als sekundärer Endpunkt untersuchte Anteil der Patienten, die unter der zu bewertenden Therapie mit Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Insulin+Metformin+Placebo wenigstens eine Hypoglykämie hatten, diese Empfehlungen aufnimmt. Die Post-hoc-Auswertung der Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie gewährleistet mit dem gewählten Cut-off eines Blutzuckerwertes ≤ 50 mg/dL (bzw. < 50 mg/dL) eine hohe Messsicherheit, die der in den aktuellen Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (G-BA, 2013c) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013a) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämien entspricht, auf deren Basis eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen

im Sinne einer Verbesserung des therapielevanten Nutzens belegt werden konnte. Diese Eingrenzung ist sogar deutlich strikter als die auf einem Grenzwert von ≤ 70 mg/dL basierenden EMA-Kriterien und der Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) und Endocrine Society (EMA, 2012; Seaquist et al., 2013), welche der G-BA bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien als zu erhebenden Endpunkt aufführte (G-BA, 2012).

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 makroangiopathische und mikrovasuläre Folgekomplikationen.

Eine Insulinbehandlung wird in der NVL und in den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft als dritte oder vierte Therapiestufe, nach einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle mit OAD oder einer Kontraindikation gegen OAD, empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Aufgrund der Progression der Erkrankung ist eine Kombinationsbehandlung mit Insulin zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Reduzierung der Nebenwirkungen häufig nicht zu umgehen. Man unterscheidet zwischen verschiedenen Arten der Insulinbehandlung (Basalunterstützt oral, konventionell, supplementär, intensiviert, basalunterstützt mit Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten), wobei keine überlegen ist, sondern eine patientenindividuelle Anpassung erforderlich ist. Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten wirksamen Dosierung begonnen werden und die Dosis dann stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels gesteigert werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Insgesamt ist die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie von Faktoren wie Patientenpräferenz, individuelle Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht und Heterogenität der Erkrankung abhängig und ist bisher nicht mit klinischen Endpunkten belegt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Bei der konventionellen Insulintherapie werden fixe Insulinmischungen verwendet, die soweit wie möglich an das Essverhalten des Patienten angepasst werden. Dies bedeutet allerdings gleichzeitig, dass der Patient keine Mahlzeiten weglassen darf, da sonst das Risiko für Hypoglykämien steigt. Der Patient lernt, sein Insulin täglich anzupassen, falls der

Blutzuckerwert erhöht ist oder die geplante körperliche Belastung steigt. Die intensiviertere konventionelle Insulintherapie richtet sich nach der Dosierung des kurzwirksamen Mahlzeiteninsulins (abhängig von der Kohlenhydrataufnahme), der geplanten körperlichen Aktivität und der aktuellen Plasmaglukose. In der Praxis setzt dies voraus, dass der Patient sehr gut geschult und motiviert ist, da für die Übernahme der täglichen Insulindosisanpassung eine regelmäßige Selbstkontrolle der Plasmaglukose unabdingbar ist. Bei nicht adäquater Blutzuckerselbstkontrolle steigt allerdings auch das Risiko für das Auftreten von Hypo- und Hyperglykämien.

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 Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Insulin+Metformin+Placebo 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 Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CV181057	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CV181057

Es handelte sich bei der Studie CV181057 um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung wurde adäquat mittels einem IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde somit gewährleistet. Die Patienten und Behandler waren verblindet. Nur im Falle eines medizinischen Notfalles oder einer Schwangerschaft konnte die Verblindung von dem behandelnden Arzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Auch nach den ersten Auswertungen der Studienergebnisse verblieben die Ärzte sowie die Patienten weiterhin verblindet. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder für sonstige Aspekte, die eine Verzerrung der Studienergebnisse verursachen könnten, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie niedrig bewertet.

D1680C00003

In der Studie wurde eine Blockrandomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) sowie die Stratifizierung nach kardiovaskulärem Risiko und Nierenfunktion erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive web response system (IWRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Verblindung konnte nur 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 somit keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der hier dargestellten Zielpopulation.

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	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität	Gesamt-mortalität
CV181057	ja	ja	ja	nein	ja ^a	nein ^b
D1680C00003	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Kardiale Ereignisse wurden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität verwendet.
b: Mortalität wurde in dieser Studie nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

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

Studie	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Stationäre Behandlungen	Veränderung der täglichen Insulindosis	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)	Gemeinsame Betrachtung Hypoglykämien und HbA1c
CV181057	nein	nein	ja	nein	ja	ja
D1680C00003	nein	ja	nein	ja	ja	ja

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu hyperosmolaren Komata liegen keine relevanten Studiendaten vor.

Verwendete Daten

Alle im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden 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). Die Daten für die Zielpopulation wurden post hoc analysiert.

Primär werden die Analysen für die Population inklusive der Patienten, die eine Insulindosiserhöhung erhielten, dargestellt. In Ergänzung hierzu werden auch die Analysen für die Population exklusive der Patienten, die eine Insulindosiserhöhung erhielten, präsentiert.

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 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der

Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
CV181057	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben ^a
D1680C00003	anhand der Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache.

a: Mortalität wurde in dieser Studie nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Insgesamt gab es in der Studie CV181057 einen Todesfall in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe aufgrund eines Myokardinfarkts, der nach Einschätzung des Studienarztes nicht im Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel stand. Es gab keine Todesfälle in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe nach 52 Wochen.

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

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

Tabelle 4-20: 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, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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 niedrig.

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

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c HR [95%-KI]
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
	N=8280		N=8212		
Gesamtmortalität	420 (5,10)	2,50	378 (4,60)	2,26	1,11 [0,96;1,27]
D1680C00003 – ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
	N=772		N=734		
Gesamtmortalität	31 (4,0)	1,94	33 (4,5)	2,16	0,89 [0,54;1,46]

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; ZP: Zielpopulation
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtmortalität.

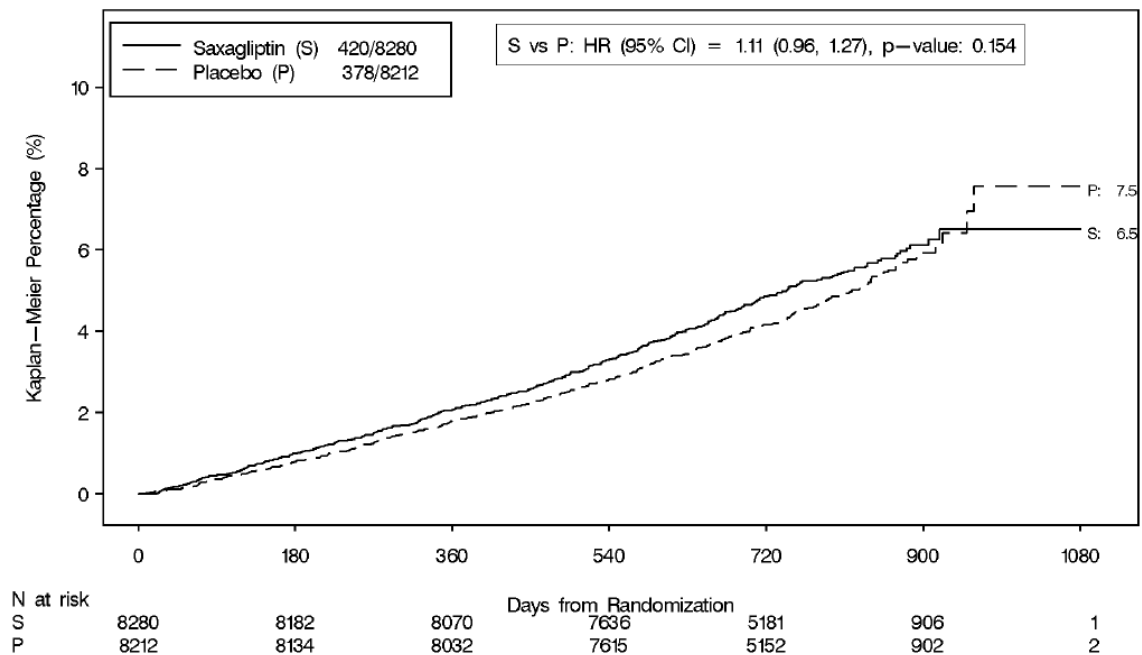


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

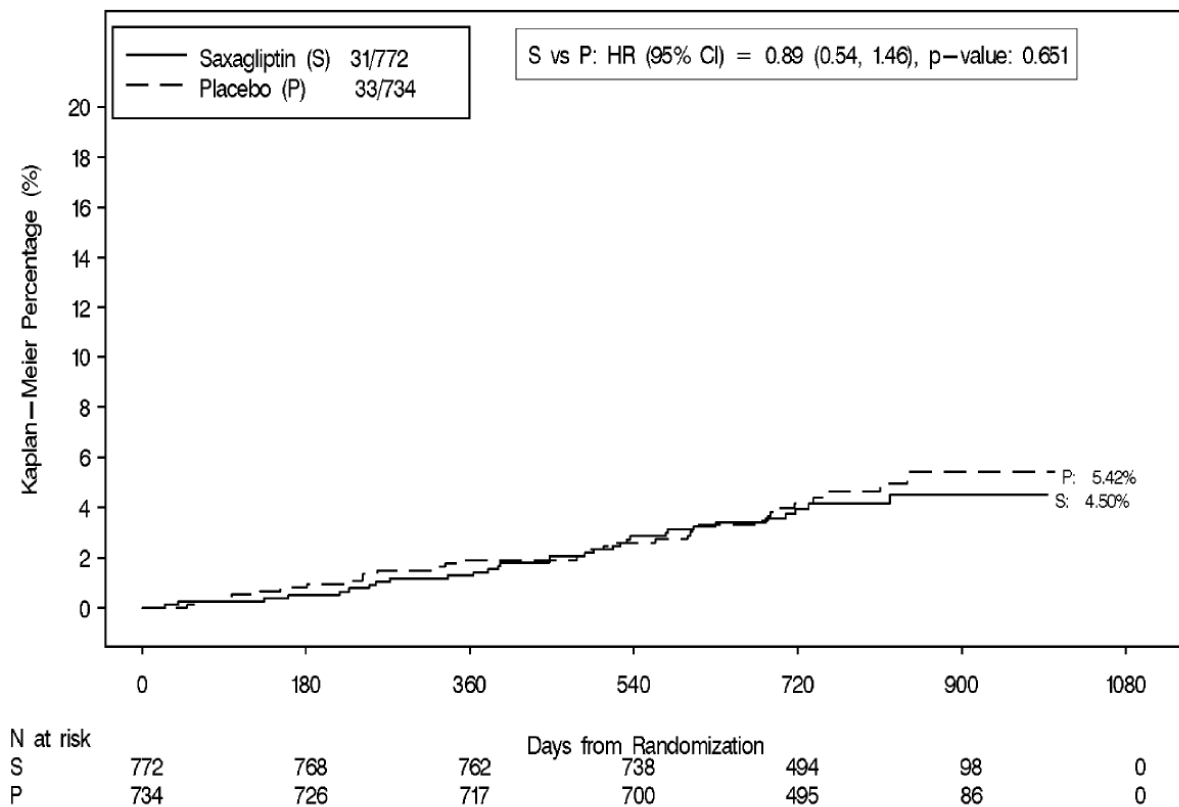


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Tod aus jeglicher Ursache für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

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.

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde nur in einer Studie erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität

Studie	Operationalisierung
CV181057 ^a	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24 bzw. 52 Wochen. Die Definition der kardialen Ereignisse basiert auf einer vordefinierten Liste von Preferred Terms. Daten wurden mit und ohne Berücksichtigung einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.
D1680C00003	Kombinierter kardio-/zerebrovaskulärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • 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
CV181057 ^a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet.
 SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation
 Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
 SP: Studienpopulation
 ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181057

In der Studie CV181057 wurden kardiale Ereignisse zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität verwendet. Die Erhebung der kardiovaskulären Ereignisse erfolgte im Zusammenhang mit der Erhebung der unerwünschten Ereignisse und wurde anhand einer vordefinierten Liste der Preferred Terms bestimmt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt verblindet. Der Endpunkt wurde jeweils bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Treated Subjects). 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 Patienten erhoben (ITT). Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt ist niedrig.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		Behandlungseffekt ^a		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
CV181057							
24 Wochen ^b	136	5 (3,7)	73	1 (1,4)	2,75 [0,31;23,98]	2,68 [0,32;22,54]	0,02 [-0,02;0,06]
24 Wochen ^c	136	5 (3,7)	73	1 (1,4)	2,75 [0,31;23,98]	2,68 [0,32;22,54]	0,02 [-0,02;0,06]
52 Wochen ^c	136	8 (5,9)	73	2 (2,7)	2,22 [0,46;10,73]	2,15 [0,47;9,85]	0,03 [-0,02;0,09]
a: nicht adjustiert, lokale Berechnung							
b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten							
c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten							
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko							

Studie CV181057

In der Studie CV181057 unterscheiden sich in Bezug auf kardiale Ereignisse die Analysen einschließlich und exklusiv der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, nicht. Es kann weder nach 24 noch nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin+Metformin+Saxagliptin und Insulin+Metformin+Placebo beobachtet werden.

Die Studie CV181057 war 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	
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	Insulin+Metformin +Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin +Placebo+SOC		
	N=772		N=734		
Kombinierter Endpunkt ^d	52 (6,7)	3,35	63 (8,6)	4,29	0,77 [0,53;1,12]
Einzelkomponenten					
CV Tod	20 (2,6)	1,25	23 (3,1)	1,51	0,83 [0,45;1,51]
nicht tödlicher Myokardinfarkt	21 (2,7)	1,34	34 (4,6)	2,29	0,58 [0,33;0,99]
nicht tödlicher Schlaganfall	15 (1,9)	0,96	13 (1,8)	0,86	1,10 [0,52;2,35]
alle Myokardinfarkte	23 (3,0)	1,47	37 (5,0)	24,93	0,58 [0,34;0,97]
alle Schlaganfälle	15 (1,9)	0,96	14 (1,9)	0,93	1,02 [0,49;2,14]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
<p>a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt</p> <p>b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen</p> <p>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.</p> <p>d: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.</p> <p>CV: kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahren; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>					

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.

Für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Zielpopulation der Studie D1680C00003 gezeigt werden. Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den nicht tödlichen Myokardinfarkten und hinsichtlich aller Myokardinfarkte zugunsten der Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Bezüglich des kardiovaskulären Todes, des nicht tödlichen Schlaganfalls und aller Schlaganfälle zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

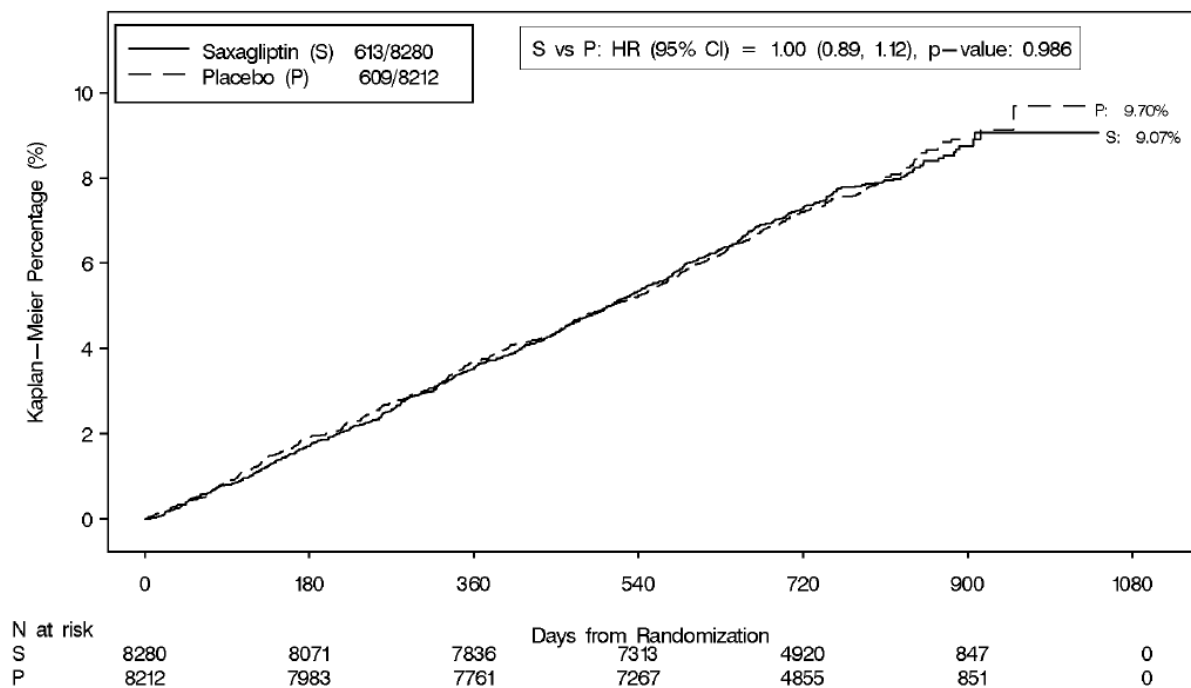


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

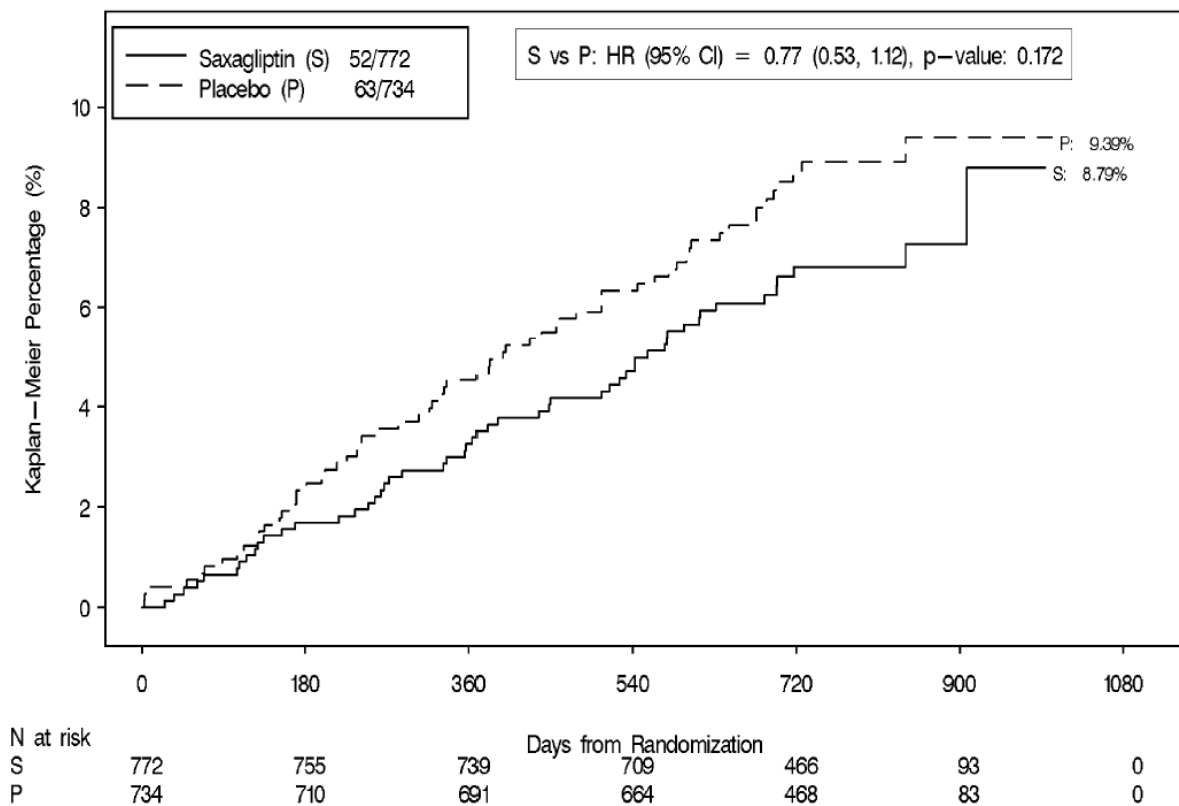


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

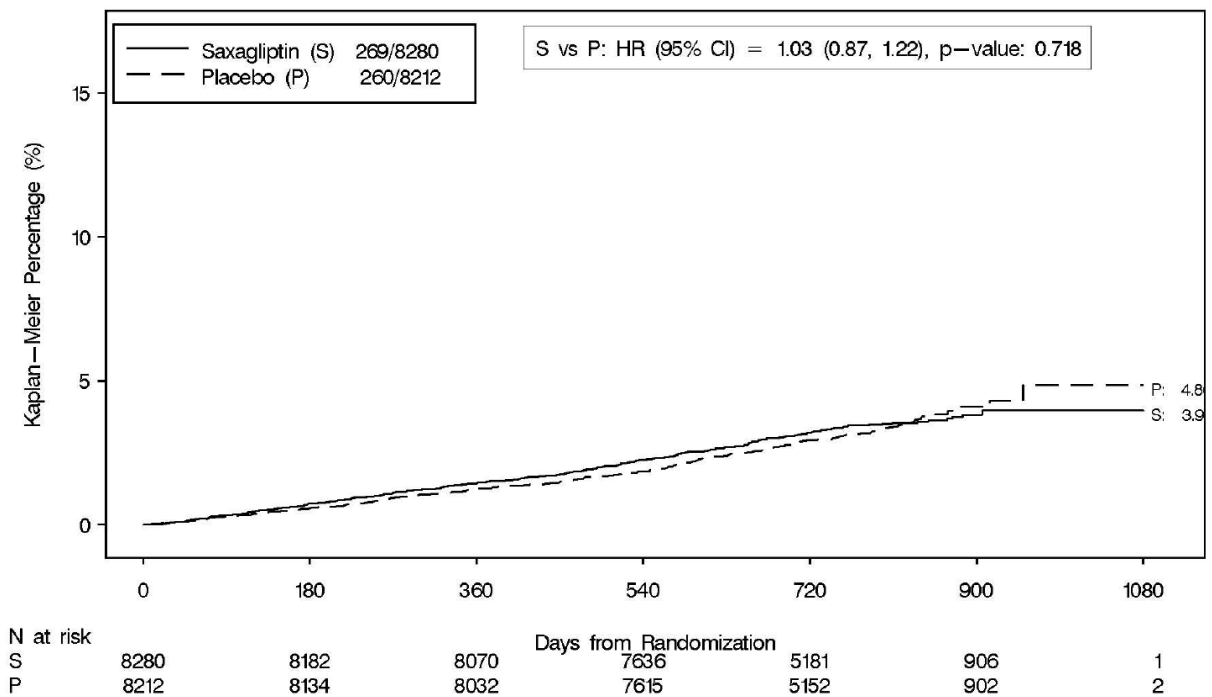


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kardiovaskulären Tod für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

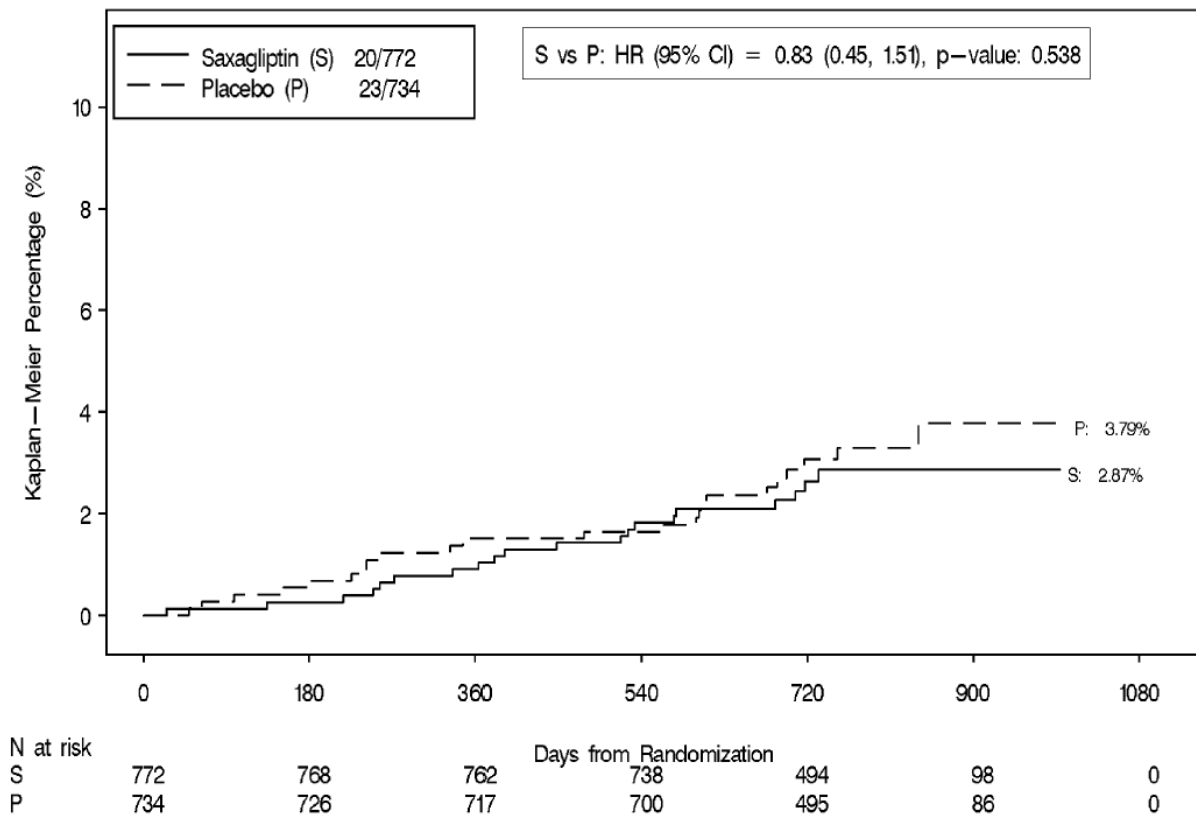


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für kardiovaskulären Tod für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

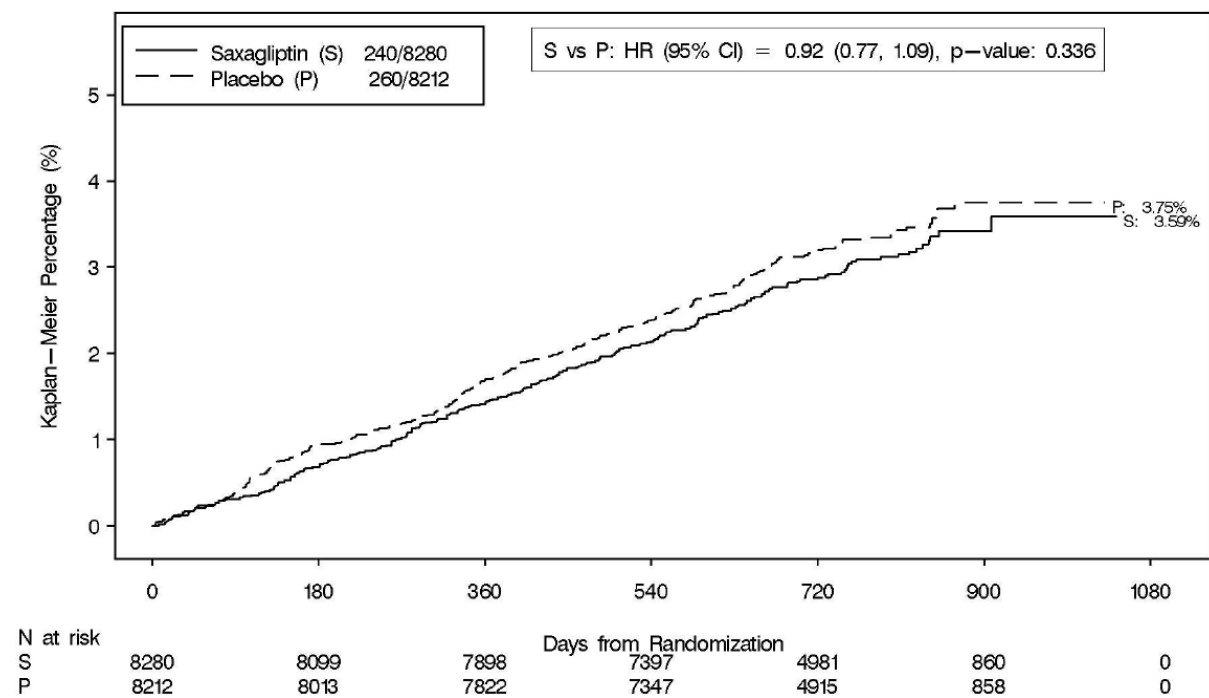


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

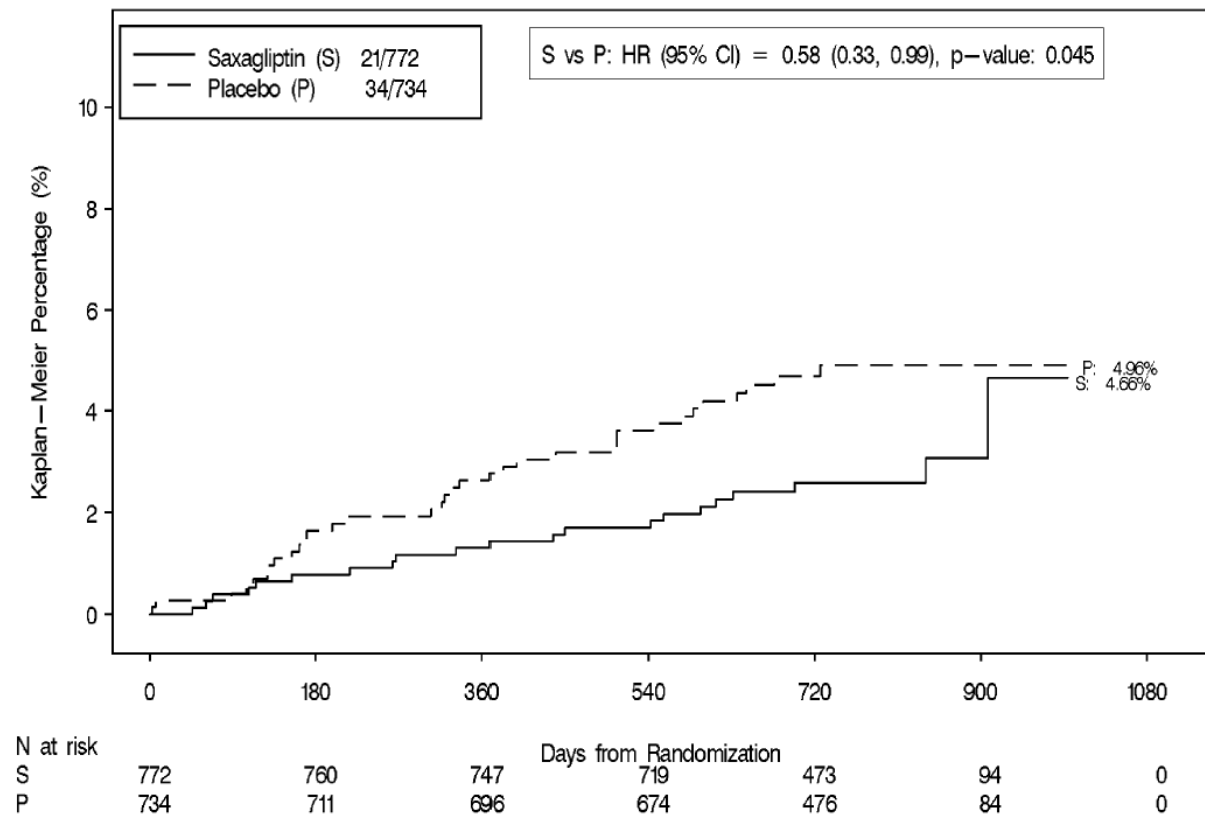


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Myokardinfarkt für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

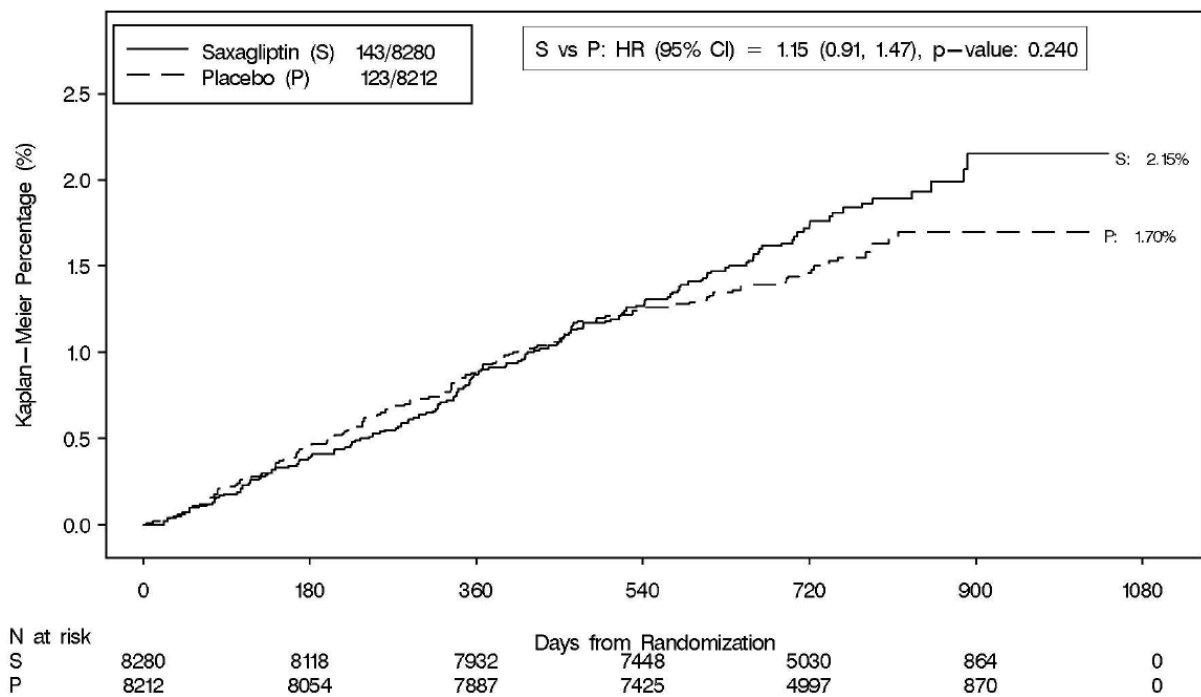


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

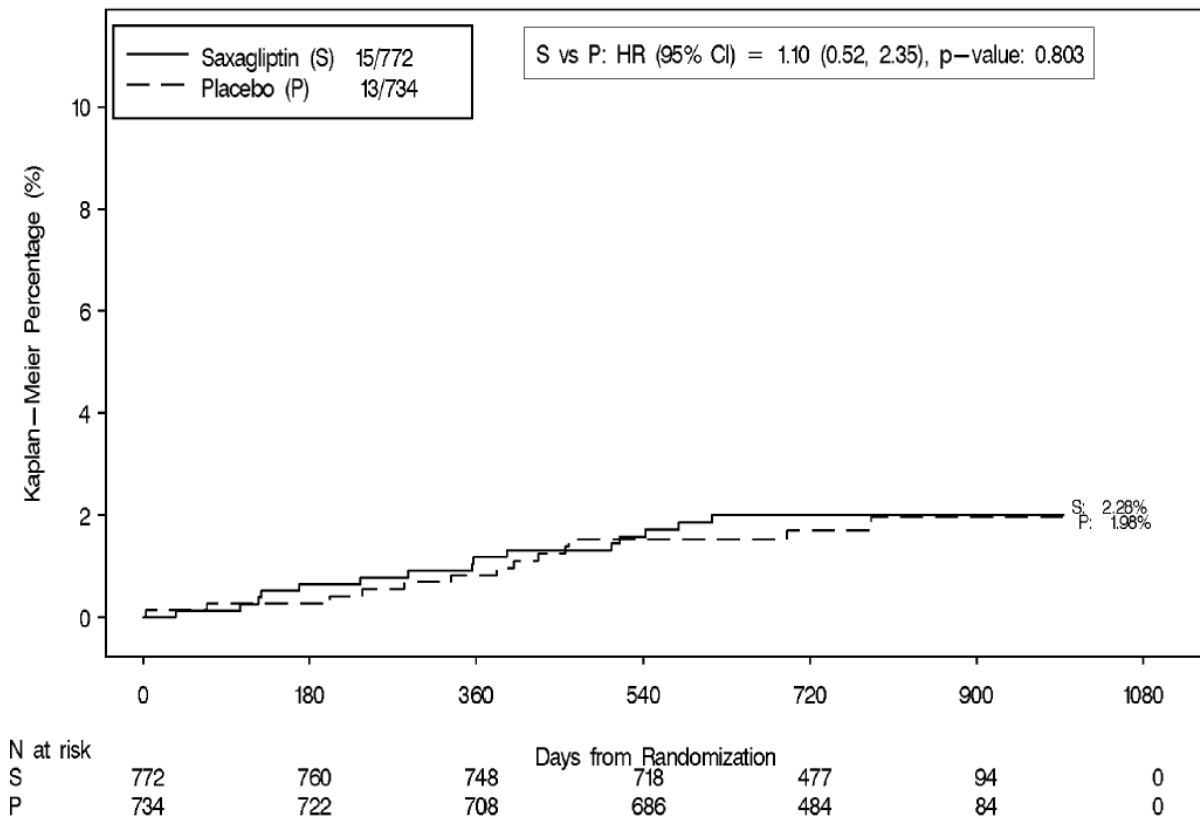


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den nicht tödlichen Schlaganfall für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

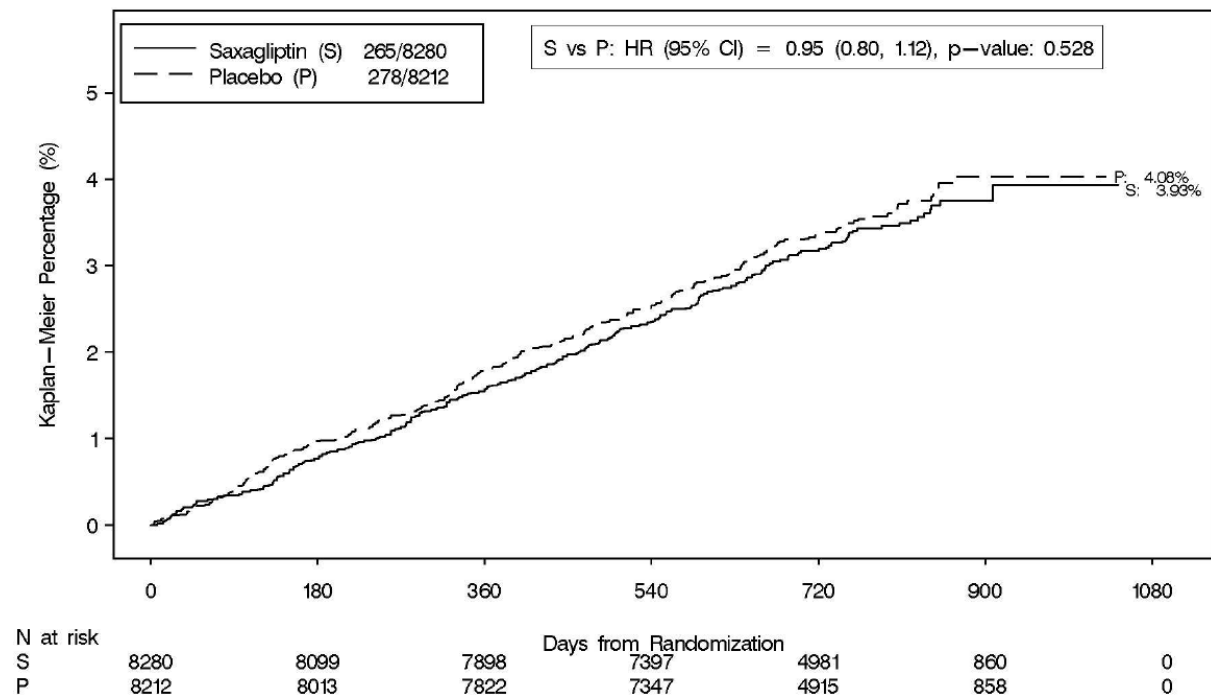


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

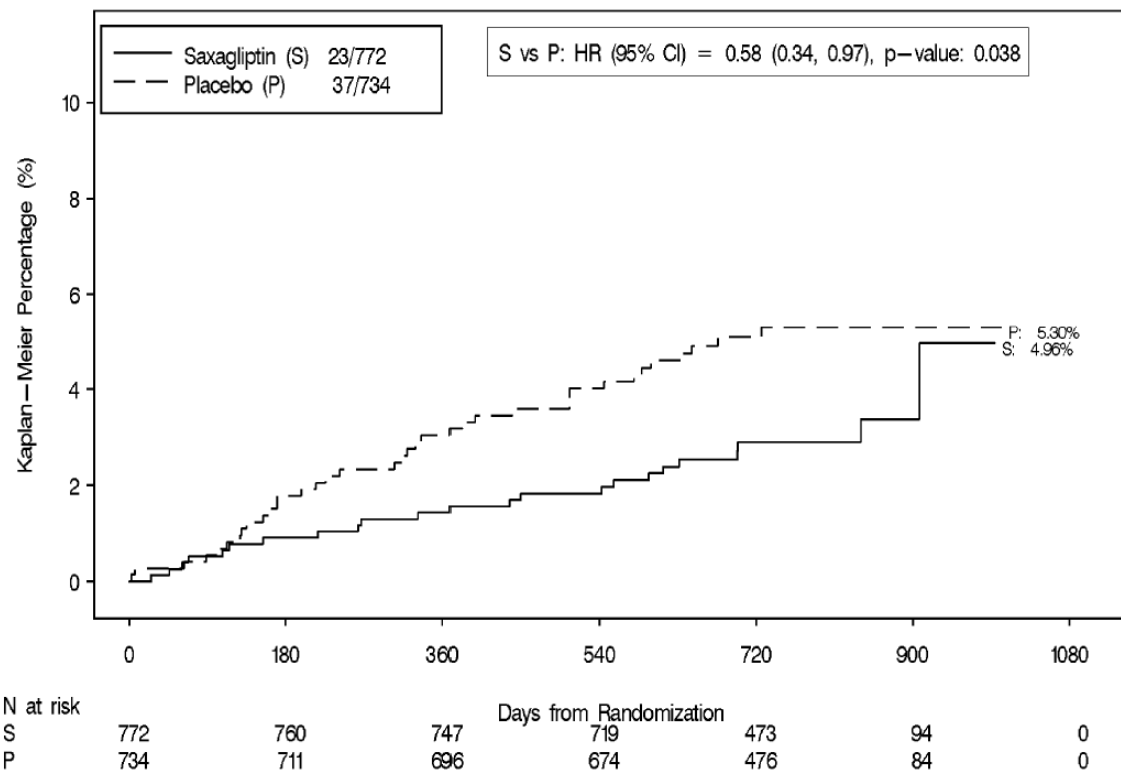


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für alle Myokardinfarkte für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

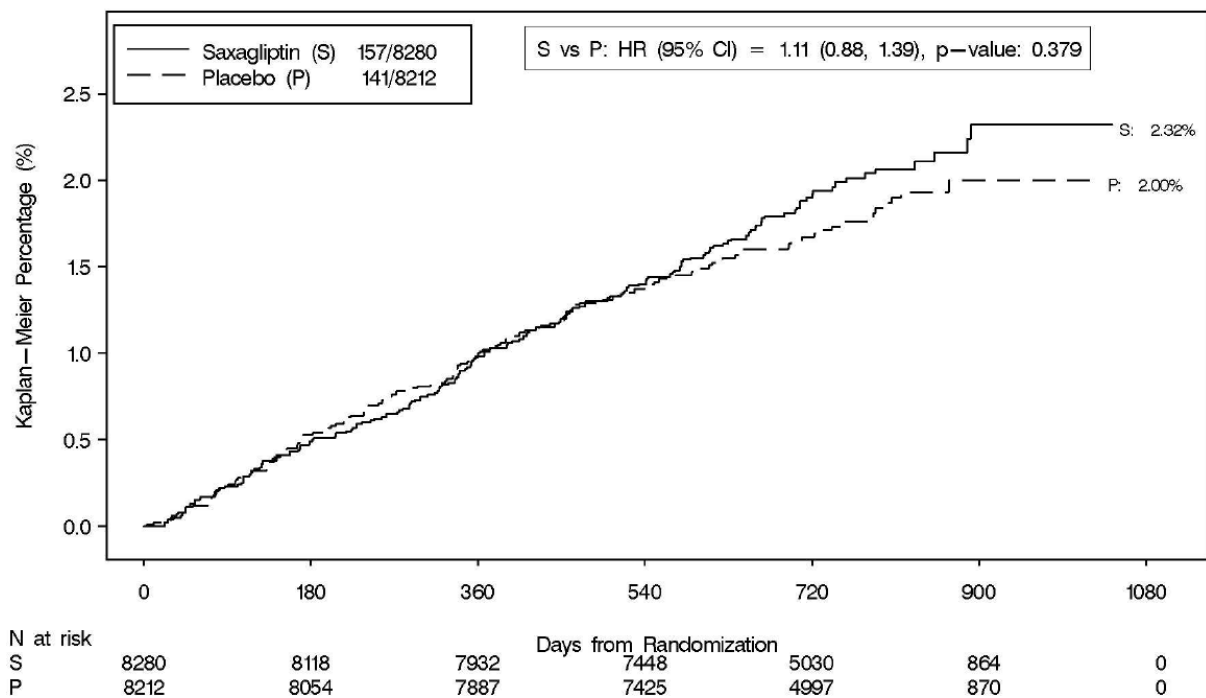


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

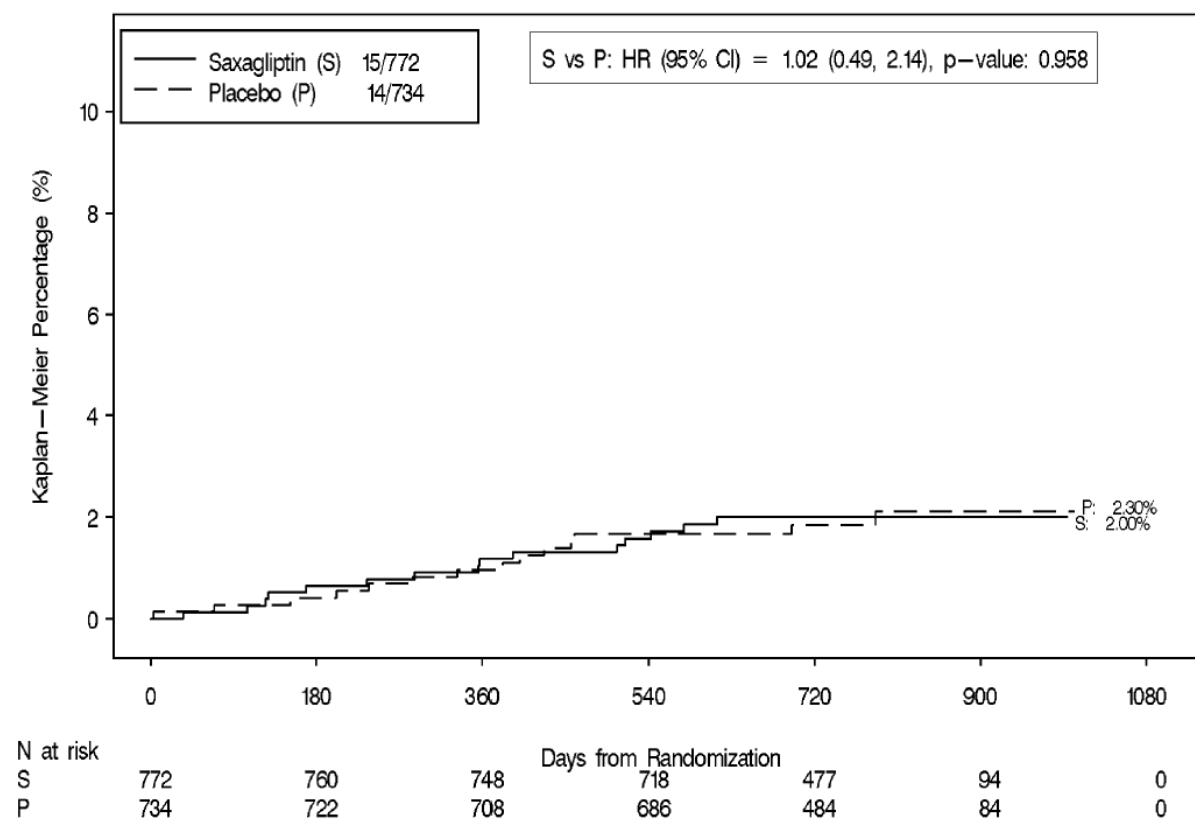


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für alle Schlaganfälle für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

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 CV181057 und D1680C00003 werden nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien sowie die Operationalisierung des Endpunkts kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären sowie zerebrovaskulären Folgeerkrankungen durch eine adäquate Diagnostik und Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus und der assoziierten Risikofaktoren ist ein zentrales Ziel in der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zahlen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes haben gezeigt, dass 26,0% der Frauen und 20,6% der Männer, die an einem diagnostizierten Diabetes mellitus leiden, als Langzeiterkrankung eine Herzkomplikation erleiden (Robert Koch Institut, 2011). Die NVL empfiehlt vorrangig, durch eine adäquate antihyperglykämische Einstellung einer Makroangiopathie vorzubeugen, wobei es langfristig das Auftreten von mikrovaskulären Ereignissen zu verringern gilt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Der in 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
CV181057	Anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 / 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 / 52 [LOCF] betrachtet). Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell durchgeführt. Anhand der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle innerhalb von 24 Wochen ^a Die Daten wurden inklusive und exklusive der Patienten, die eine Insulindosiserhöhung erhielten, ausgewertet.
D1680C00003	Anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 / 104 / Behandlungsende mittels Repeated-Measures-Analyse

a: In dem Studienbericht der Studie CV181057 wurde der Endpunkt Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle nur für den Zeitpunkt 24 Wochen und nicht für den Zeitpunkt 52 Wochen dargestellt. Aus diesem Grund wird in diesem Anwendungsgebiet ebenfalls nur der Zeitpunkt 24 Wochen betrachtet.
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
CV181057	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181057

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in dieser Studie als Differenz aus den adjustierten Mittelwerten der HbA1c-Werte in Woche 24 bzw. Woche 52 und dem adjustierten Mittelwert des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (Analysis of covariance, ANCOVA). 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, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen danach gemessenen Wert hatten (Randomized Subjects). 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. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand des HbA1c-Wertes“ ist somit in der Studie niedrig.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) war ein weiterer Endpunkt der Studie und wurde wie in der Studie CV181057 anhand der Differenz der adjustierten (nach dem

Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52 und Woche 104 sowie zu Behandlungsende relativ zum Wert zu 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 niedrig.

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

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied
	N	Ausgangswert (in %) MW (SE)	Endwert (in %) MW (SE)	Veränderung (in %) MW (SE) ^a	N	Ausgangswert (in %) MW (SE)	Endwert (in %) MW (SE)	Veränderung (in %) MW (SE) ^a	
CV181057 – LOCF	Insulin+Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
24 Wochen ^b	134	8,58 (0,075)	7,83 (0,089)	-0,75 (0,071)	72	8,61 (0,099)	8,19 (0,112)	-0,41 (0,097)	-0,34 (0,120) [-0,58;-0,10]
24 Wochen ^c	134	8,58 (0,075)	7,81 (0,088)	-0,77 (0,072)	72	8,61 (0,099)	8,12 (0,109)	-0,48 (0,098)	-0,29 (0,122) [-0,53;-0,05]
52 Wochen ^c	114	8,58 (0,075)	7,89 (0,093)	-0,69 (0,079)	72	8,61 (0,099)	8,21 (0,117)	-0,39 (0,108)	-0,30 (0,134) [-0,57;-0,04]
CV181057 - Repeated-Measures	Insulin+Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
24 Wochen ^c	134	8,58 (0,075)	n.b.	-0,77 (0,070)	72	8,61 (0,099)	n.b.	-0,49 (0,096)	-0,29 (0,118) [-0,52;-0,05]
52 Wochen ^c	114	8,58 (0,075)	n.b.	-0,69 (0,072)	72	8,61 (0,099)	n.b.	-0,39 (0,099)	-0,30 (0,122) [-0,54;-0,06]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied
	N	Ausgangswert (in %) MW (SD)	Endwert (in %) MW (SD)	Veränderung (in %) MW ^a (SE)	N	Ausgangswert (in %) MW (SD)	Endwert (in %) MW (SD)	Veränderung (in %) MW (SE) ^a	
D1680C00003 – SP Repeated- Measures	Saxagliptin+SOC				Placebo+SOC				
		N=8129				N=8070			
52 Wochen	6911	7,98 (1,417)	7,59 (1,378)	-0,41 (0,027)	6772	7,98 (1,423)	7,93 (1,479)	-0,06 (0,027)	-0,35 (0,020) [-0,39;-0,31]
104 Wochen	5999	7,98 (1,417)	7,61 (1,436)	-0,36 (0,027)	5822	7,98 (1,423)	7,91 (1,524)	-0,07 (0,027)	-0,30 (0,021) [-0,34;-0,26]
Behandlungs- ende	6127	7,98 (1,417)	7,64 (1,447)	-0,33 (0,027)	5919	7,98 (1,423)	7,95 (1,529)	-0,03 (0,027)	-0,31 (0,021) [-0,35;-0,26]
D1680C00003 – ZP Repeated- Measures	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC				Insulin+Metformin+Placebo+SOC				
		N=765				N=727			
52 Wochen	667	8,29 (1,347)	7,89 (1,384)	-0,41 (0,051)	629	8,41 (1,301)	8,33 (1,428)	-0,06 (0,052)	-0,35 (0,067) [-0,49;-0,22] ^d
104 Wochen	609	8,29 (1,347)	7,91 (1,439)	-0,34 (0,052)	565	8,41 (1,301)	8,32 (1,552)	-0,05 (0,053)	-0,29 (0,069) [-0,43;-0,16] ^d
Behandlungs- ende	612	8,29 (1,347)	7,95 (1,462)	-0,3 (0,052)	555	8,41 (1,301)	8,36 (1,584)	-0,01 (0,054)	-0,29 (0,069) [-0,43;-0,16] ^d

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Gruppenunterschied
<p>a: adjustierter Mittelwert</p> <p>b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten</p> <p>c: Daten inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten</p> <p>d: In der ursprünglichen Berechnung des Behandlungsunterschieds wurde die Differenz als Insulin+Metformin+Placebo - Insulin+Metformin+Saxagliptin berechnet.</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>			

Studie CV181057

Die Blutzuckerkontrolle unter Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin war sowohl nach 24 Wochen als auch nach 52 Wochen statistisch signifikant besser als unter Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo unabhängig von der Erhöhung der Insulindosis. Das Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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.

Auch in der Studie D1680C00003 zeigt sich in der Zielpopulation eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle unter Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC zu allen Zeitpunkten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant. 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 Studie CV181057 geeignet, die für die Untersuchung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle gegenüber der Vergleichstherapie geplant war.

Als unterstützende Wirksamkeitsmessung wurden die Studienabbrüche aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle in der Studie CV181057 erhoben.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		Behandlungseffekt		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
CV181057							
24 Wochen ^a	136	24 (17,6)	73	20 (27,4)	0,57 [0,29;1,12]	0,64 [0,38;1,08]	-0,10 [-0,22;0,02]
a: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko							

Studie CV181057

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle wurden in der Studie CV181057 häufiger bei den Insulin+Metformin+Placebo-Patienten als bei den

Insulin+Metformin+Saxagliptin-Patienten beobachtet, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

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 CV181057 und D1680C00003 werden nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Als wesentliches langfristiges Ziel der antihyperglykämischen Therapie wird in der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes 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 CV181057 konnte in der ersten Behandlungsphase die Insulindosis zur Vermeidung von Hypoglykämien vom Prüfarzt verringert werden. Ebenso konnte die Insulindosis wenn nötig durch den Prüfarzt erhöht werden, was als Notfallmedikation betrachtet wurde. In der zweiten Behandlungsphase war eine individuelle Anpassung der Insulindosis möglich.

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 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 3 bis 6 Monaten im Therapiealgorithmus der Trigger ist, der die jeweils indizierte Änderung der Behandlung auslöst.

In der Studie CV181057 wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit einem HbA1c zwischen 7,5% und 11% untersucht, in der Studie D1680C00003 solche mit HbA1c >6,5%. 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 8,3% bis 8,6% ist vergleichbar mit dem HbA1c-Wert, der in deutschen Praxen behandelten Patienten bei Umstellung ihrer antidiabetischen Behandlung (IMS-Daten (n=186): 67,1 mmol/mol (SD: 14,0 mmol/mol), entspricht einem HbA1c von 8,3%. 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 4-30: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24 / 52 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 24 / 52 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) Schwere Hypoglykämien: Definiert als CRF-Eintrag, Erforderlichkeit von externer medizinischer Hilfe Daten wurden inklusive und exklusiver der Patienten mit einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.

Studie	Operationalisierung
D1680C00003	<p>Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien)</p> <p>Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (Blutzuckerwert <50 mg/dL) (Bestätigte symptomatische Hypoglykämien)</p> <p>Hypoglykämien wurden zudem unterteilt in:</p> <p>Schwere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe von Nöten 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.</p> <p>Leichte Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie bei der keine externe Hilfe von Nöten war oder Anzahl der Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <50 mg/dL.</p> <p>Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit einem Blutzuckerwert <50 mg/dL, jedoch ohne die Angabe des Patienten im Fragebogen, dass eine Hypoglykämie vorlag.</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CV181057	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181057

Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten ≤ 50 mg/dL sank und symptomatisch war. Patientenberichtete Hypoglykämien waren symptomatisch und wurden vom Patienten bei den einzelnen Visiten angegeben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Treated Subjects).

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 von Nöten 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 von Nöten 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 niedrig.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+ Saxagliptin		Insulin+Metformin+ Placebo				
24 Wochen ^a	136	18 (13,2)	73	12 (16,4)	0,78 [0,35;1,71]	0,81 [0,41;1,58]	-0,03 [-0,13;0,07]
24 Wochen ^b	136	19 (14,0)	73	13 (17,8)	0,75 [0,35;1,62]	0,78 [0,41;1,50]	-0,04 [-0,14;0,07]
52 Wochen ^b	136	25 (18,4)	73	16 (21,9)	0,80 [0,40;1,62]	0,84 [0,48;1,47]	-0,04 [-0,15;0,08]
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
Behandlungs- ende	8280	1462 (17,7)	8212	1277 (15,6)	1,16 [1,07;1,26]	1,14 [1,06;1,22]	0,02 [0,01;0,03]
D1680C00003 – ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC				
Behandlungs- ende	772	228 (29,53)	734	208 (28,34)	1,06 [0,85;1,32]	1,04 [0,89;1,22]	0,01 ^c [-0,03;0,06]
<p>a: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten b: Daten inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Behandlungseffekt = Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte, lokal berechnet ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>							

Studie CV181057

In der Studie CV181057 treten unter der Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo zu allen Zeitpunkten mehr patientenberichtete Hypoglykämien auf als unter der Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin, der Behandlungseffekt ist allerdings statistisch nicht signifikant.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 traten zu Behandlungsende in der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe bei 29,53% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf, in der Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Gruppen waren es 28,34%. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin +Saxagliptin		Insulin+Metformin +Placebo				
24 Wochen ^c	136	8 (5,9)	73	0 (0,0)	9,72 [0,55;170,90]	9,18 [0,54;156,87]	0,06 [0,01;0,10]
24 Wochen ^d	136	8 (5,9)	73	1 (1,4)	4,50 [0,55;36,70]	4,29 [0,55;33,67]	0,05 [0,00;0,09] ^e
52 Wochen ^d	136	12 (8,8)	73	2 (2,7)	3,44 [0,75;15,79]	3,22 [0,74;14,00]	0,06 [0,00;0,12] ^f
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	Insulin+Metformin +Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin +Placebo+SOC				
52 Wochen	772	87 (11,3)	734	85 (11,6)	0,97 ^g [0,71;1,33]	0,97 ^g [0,73;1,29]	0,00 ^b [-0,04;0,03]
104 Wochen	772	117 (15,2)	734	104 (14,2)	1,08 ^g [0,81;1,44]	1,07 ^g [0,84;1,37]	0,01 ^b [-0,03;0,05]
Behandlungsende	772	124 (16,1)	734	105 (14,3)	1,15 [0,86;1,52]	1,12 [0,88;1,43]	0,02 ^b [-0,02;0,05]

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

b: Behandlungseffekt = Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte für Behandlungseffekt und das Konfidenzintervall, lokale Berechnung

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Behandlungseffekt ^a		
			OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
	N / n (%)	N / n (%)			
<p>c: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten d: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten e: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00 f: Die Grenze 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; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>					

Studie CV181057

In der Studie CV181057 traten unter der Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin zu allen Zeitpunkten mehr bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf, der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 ergibt sich zu allen Zeitpunkten hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Vorteil. In der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe wurden nach 52 Wochen bei 11,3%, nach 104 Wochen bei 15,2% und zu Behandlungsende bei 16,1% der Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien festgestellt. In der Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Gruppe waren es nach 52 Wochen 11,6%, nach 104 Wochen 14,2% und zu Behandlungsende 14,3% der Patienten, die eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufwiesen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^e		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR ^d [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin +Saxagliptin		Insulin+Metformin +Placebo				
schwere Hypoglykämien^a							
24 Wochen ^b	136	1 (0,7)	73	0 (0,0)	1,63 [0,07;40,45]	1,62 [0,07;39,28]	0,01 [-0,02;0,03]
24 Wochen ^c	136	1 (0,7)	73	0 (0,0)	1,63 [0,07;40,45]	1,62 [0,07;39,28]	0,01 [-0,02;0,03]
52 Wochen ^c	136	1 (0,7)	73	0 (0,0)	1,63 [0,07;40,45]	1,62 [0,07;39,28]	0,01 [-0,02;0,03]
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 ^f ;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 ^f ;0,01]
D1680C00003 – ZP	Insulin+Metformin +Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin +Placebo+SOC				
Schwer	772	23 (3,0)	734	17 (2,3)	1,30 [0,69;2,44]	1,29 [0,69;2,39]	0,01 [-0,01;0,02]
Leicht	772	213 (27,6)	734	195 (26,6)	1,05 [0,84;1,32]	1,04 [0,88;1,23]	0,01 [-0,04;0,06]
Andere	772	21 (2,7)	734	15 (2,0)	1,34 [0,69;2,62]	1,33 [0,69;2,56]	0,01 [-0,01;0,02]
<p>a: Definiert als CRF-Eintrag, Erforderlichkeit von medizinischer Hilfe</p> <p>b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten</p> <p>c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten</p> <p>d: Behandlungseffekt = Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte für Behandlungseffekt und das Konfidenzintervall, lokale Berechnung</p> <p>e: Im Fall von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe wurde für die Berechnung des OR, RR und ARR zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzugezählt (Wolf-Haldane Korrektur).</p> <p>f: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00</p> <p>ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>							

Studie CV181057

Im Hinblick auf die schweren Hypoglykämien zeigt sich in der Studie CV181057 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu allen betrachteten Zeitpunkten inklusive und exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten. In der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe traten zu allen Zeitpunkten bei 0,7% der Patienten schwere Hypoglykämien auf. In der Insulin+Metformin+Placebo-Behandlungsgruppe traten keine schweren Hypoglykämien auf.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 gibt es hinsichtlich der schweren, leichten und anderen Hypoglykämien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den mit Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten traten bei 3,0% schwere Hypoglykämien, bei 27,6% leichte Hypoglykämien und bei 2,7% andere Hypoglykämien auf. In der Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Gruppe traten bei 2,3% schwere Hypoglykämien, bei 26,6% leichte Hypoglykämien und bei 2,0% andere Hypoglykämien 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 CV181057 und D1680C00003 werden nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

In den Studien CV181057 und D1680C00003 wurde der Anteil der Patienten untersucht, die während der Behandlungsphase unter der zu bewertenden Therapie mit Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Insulin+Metformin wenigstens eine Hypoglykämie hatten. Post hoc wurde die Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie ausgewertet; hierfür wurde, um eine hohe Messsicherheit zu gewährleisten, als Cut-off ein Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL (bzw. < 50 mg/dL) gewählt. Mit diesem Cut-off ist die verwendete Definition für eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie sogar weit strikter als die auf einem Grenzwert von ≤ 70 mg/dL basierenden EMA Kriterien und der Leitlinie der 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, 2013c) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013a) 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 wie den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider.

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

4.3.1.3.1.3.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
CV181057	<ol style="list-style-type: none"> Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung Anhand von Responder-Analysen: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten („Responder“), die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,5\%$ aufweisen und einen HbA1c von unter 7,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 und 52 erreicht haben (LOCF) <p>Daten wurden unabhängig und abhängig von einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.</p>
D1680C00003	<ol style="list-style-type: none"> Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die einzelnen Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien das Verzerrungspotenzial der Studien niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft werden.

Für die Responder-Analysen wurden für die Studie CV181057 das Randomized Subjects Set 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 zunächst zwecks Ableitung des Zusatznutzens die in den vorherigen Kapiteln 4.3.1.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.3.2 dargestellten Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilt werden kann.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003)

Studie	Blutzuckerkontrolle	Patienten-berichtete Hypoglykämien	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	Beurteilung
CV181057				
24 Wochen ^a	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
24 Wochen ^b	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
52 Wochen ^b	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
D1680C00003 - SP				
52 Wochen	Kein Unterschied	- ^c	Nachteil	Schaden
104 Wochen	Kein Unterschied	- ^c	Nachteil	Schaden
Behandlungs-ende	Kein Unterschied	Nachteil	Nachteil	Schaden
D1680C00003 – ZP				
52 Wochen	Kein Unterschied	- ^c	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
104 Wochen	Kein Unterschied	- ^c	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Behandlungs-ende	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
<p>a: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten b: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Keine Daten verfügbar</p> <p>Kein Unterschied: kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation; BGSM: Blutglukoseselbstmessung</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>				

Studie CV181057

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Wertes wird bei den Patienten, die eine Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, beobachtet. Allerdings liegen die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter der Relevanzschwelle von -0,35%, sodass aus den Ergebnissen kein Vorteil abgeleitet werden kann. Beim Auftreten von Hypoglykämien gibt es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien kein Zusatznutzen vor.

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 Zielpopulation der Studie D1680C00003 wird ebenfalls bei Patienten, die Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, beobachtet. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht klinisch relevant, da die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter der Relevanzschwelle von -0,35% liegen. Daher kann kein Vorteil abgeleitet werden. Beim Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gibt es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien kein Zusatznutzen vor.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7,5% zu Baseline) (CV181057, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+ Saxagliptin		Insulin+Metformin+ Placebo				
24 Wochen ^b	50	39 (78,0)	14	12 (85,7)	0,59 [0,11;3,05]	0,91 [0,70;1,18]	-0,08 [-0,29;0,14]
24 Wochen ^c	50	39 (78,0)	14	12 (85,7)	0,59 [0,11;3,05]	0,91 [0,70;1,18]	-0,08 [-0,29;0,14]
52 Wochen ^c	51	39 (76,5)	12	9 (75,0)	1,08 [0,25;4,66]	1,02 [0,71;1,46]	0,01 [-0,26;0,29]
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	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC				
52 Wochen	456	29 (6,4)	468	21 (4,5)	1,45 [0,81;2,57]	1,42 [0,82;2,45]	0,02 [-0,01;0,05]
104 Wochen	403	27 (6,7)	417	21 (5,0)	1,35 [0,75;2,44]	1,33 [0,76;2,31]	0,02 [-0,02;0,05]
Behandlungsende	403	31 (7,7)	408	28 (6,9)	1,13 [0,67;1,92]	1,12 [0,69;1,83]	0,01 [-0,03;0,04]
LOCF	466	35 (7,5)	470	29 (6,2)	1,23 [0,74;2,06]	1,22 [0,76;1,96]	0,01 [-0,02;0,05]
a: nicht adjustiert, lokale Berechnung							
b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten							
c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten							
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; ZP: Zielpopulation							
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:							
SP: Studienpopulation							
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe							

Studie CV181057

Für die Studie CV181057 zeigt sich für keinen der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Anteils an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Bezüglich der Senkung des HbA1c-Wertes unter 7,5% ohne Hypoglykämien kann in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu allen dargestellten Zeitpunkten beobachtet 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.

Die Studien CV181057 und D1680C00003 werden nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die in den Studien CV181057 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 Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anhand der absoluten Veränderungen der mittleren täglichen Insulindosis (Patienten schrieben täglich ihre Insulindosis mittels eines Tagebuchs auf und brachten es zu den jeweiligen Visiten mit) vom Ausgangswert bis Woche 24 / 52 (ANCOVA). Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell durchgeführt.
D1680C00003	nicht erhoben
ANCOVA: Kovarianzanalyse	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der täglichen Insulindosis 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
CV181057	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181057

Die Veränderung der täglichen Insulindosis wurde anhand der Differenz der täglichen mittleren Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 / 52 berechnet (ANCOVA). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen danach gemessenen Wert hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (Randomized Subjects). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Veränderung der täglichen Insulindosis zusätzlich mit einem Repeated-Measures-Modell untersucht.

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 4-41: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				Behandlungs- unterschied
	N	Ausgangswert MW IE/Tag (SE)	Endwert MW IE/Tag (SE)	Veränderung (in %) MW ^a IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert MW IE/Tag (SE)	Endwert MW IE/Tag (SE)	Veränderung (in %) MW ^a IE/Tag (SE)	MWD IE/Tag (SE) [95%-KI]
CV181057 – LOCF									
24 Wochen ^b	134	52,8 (1,89)	54,1 (1,96)	1,3 (0,70)	73	54,7 (2,38)	58,7 (2,65)	4,1 (0,95)	-2,7 (1,18) [-5,0;-0,4] SMD [95%_KI]^c: -0,34 [-0,63;-0,06]
52 Wochen ^b	134	52,78 (1,893)	57,63 (2,216)	4,88 (1,108)	73	54,66 (2,382)	61,16 (2,989)	6,46 (1,501)	-1,58 (1,866) [-5,26;2,09]
CV181057 - Repeated-Measures-Modell									
24 Wochen ^b	134	52,8 (1,89)	n.b.	1,43 (0,774)	73	52,8 (1,89)	n.b.	4,27 (1,059)	-2,84 (1,313) [-5,41;-0,26] SMD^c [95%-KI]: -0,31 [-0,60;-0,03]
52 Wochen ^b	134	52,78 (1,893)	n.b.	5,38 (0,798)	73	52,78 (1,893)	n.b.	7,24 (1,097)	-1,86 (1,357) [-4,52;0,81]
a: adjustiert nach Ausgangswert b: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: lokale Berechnung IE: Internationale Einheit; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet									

Studie CV181057

Die Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin war bezüglich der Veränderung der Insulindosis nach 24 Wochen statistisch signifikant besser als die Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo. Patienten mit Insulin+Metformin+Saxagliptin hatten eine geringere Dosiserhöhung von 1,3 Einheiten/Tag, wohingegen die Patienten mit Insulin+Metformin+Placebo ihre Insulindosis um 4,1 Einheiten/Tag erhöhten. Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant. Nach 52 Wochen war die Insulindosiserhöhung bei den Insulin+Metformin+Placebo-Patienten (+6,46 Einheiten/Tag im Vergleich zum Ausgangswert) höher als bei den Insulin+Metformin+Saxagliptin-Patienten (+4,88 Einheiten/Tag im Vergleich zum Ausgangswert); jedoch ist der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant. Das Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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.

Der Endpunkt Veränderung der täglichen Insulindosis wurde nur in einer Studie erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die NVL sieht die Vorteile einer Kombination von Insulin mit Metformin und GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren bzw. SGLT-2-Inhibitoren in einer Insulineinsparung, einem niedrigen Hypoglykämierisiko und einer Verminderung der Gewichtszunahme. Sie weist explizit auf das Problem der Gewichtserhöhung unter Therapie mit Insulin hin (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Durch Insulineinsparung kann daher einer Erhöhung des Gewichts entgegengewirkt werden. Die in diesen Studien behandelten Patienten hatten ihre Typ-2-Diabeteserkrankung seit etwa 12-15 Jahren (Tabelle 4-15). Dies entspricht Patienten mit einem längeren Leidensweg, bei denen bereits eine Insulinresistenz einsetzt. Bei diesen Patienten bieten insulinunabhängige Substanzen, die den Insulinverbrauch reduzieren können, eine Option für eine anhaltende glykämische Kontrolle.

Zusätzlich kann eine Insulindosisreduktion auch eine Verringerung der Applikationshäufigkeit des Insulins bewirken, was die Patientenzufriedenheit positiv beeinflussen kann. Der in den Studien CV181057 und D1680C00003 erfasste Endpunkt spiegelt die in der aktuellen NVL 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.

4.3.1.3.1.5 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
CV181057	nicht erhoben
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, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe						

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 Herzversagen, Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie. Zusätzlich wurden der Anteil an Patienten mit stationärem Aufenthalt und die Dauer des Aufenthalts analysiert und die Anzahl und Dauer der Hospitalisierungseignisse. 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 niedrig für die Zielpopulation der Studie D1680C00003.

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 HR [95%-KI]
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
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	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
	N=772		N=734		
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung					
aufgrund von Herzinsuffizienz	28 (3,6)	1,80	18 (2,5)	1,19	1,50 [0,84;2,76]
aufgrund instabiler Angina pectoris	14 (1,8)	0,89	8 (1,1)	0,53	1,65 [0,71;4,13]
aufgrund koronarer Revaskularisation	50 (6,5)	3,28	53 (7,2)	3,61	0,90 [0,61;1,33]
aufgrund Hypoglykämie	5 (0,6)	0,32	1 (0,1)	0,07	4,87 [0,79;93,30]
<p>a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt</p> <p>b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen</p> <p>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.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 ergeben sich bezüglich der stationären Behandlungen aufgrund von Herzversagen, instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

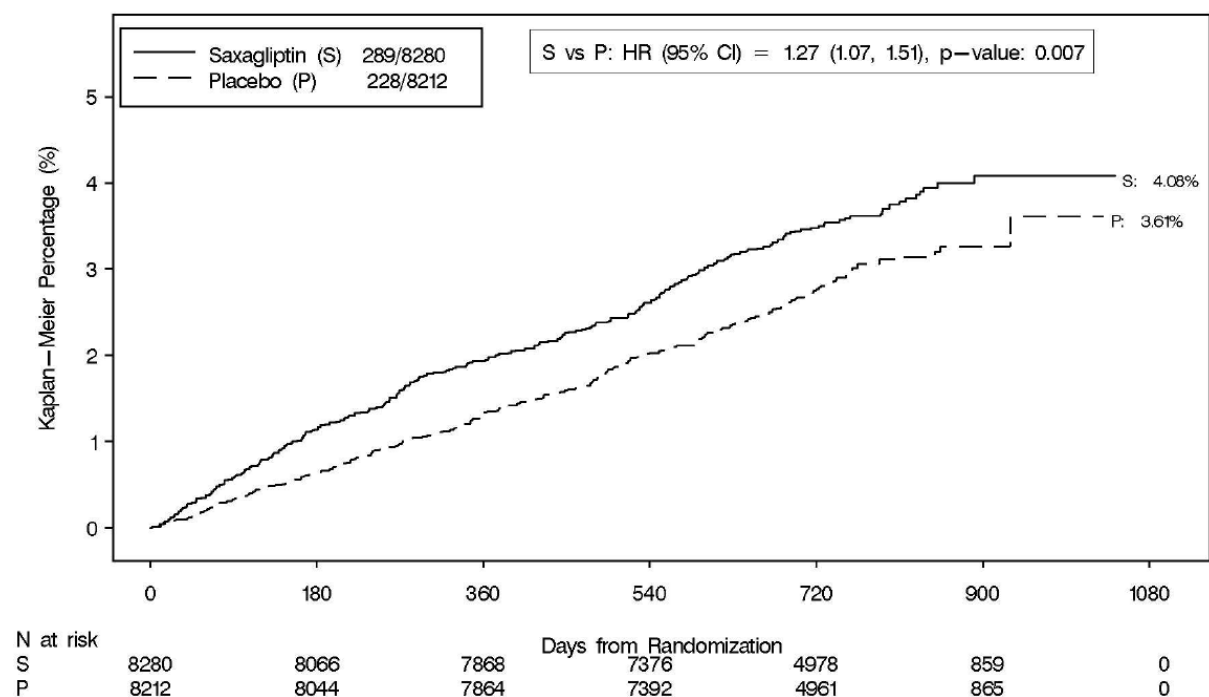


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

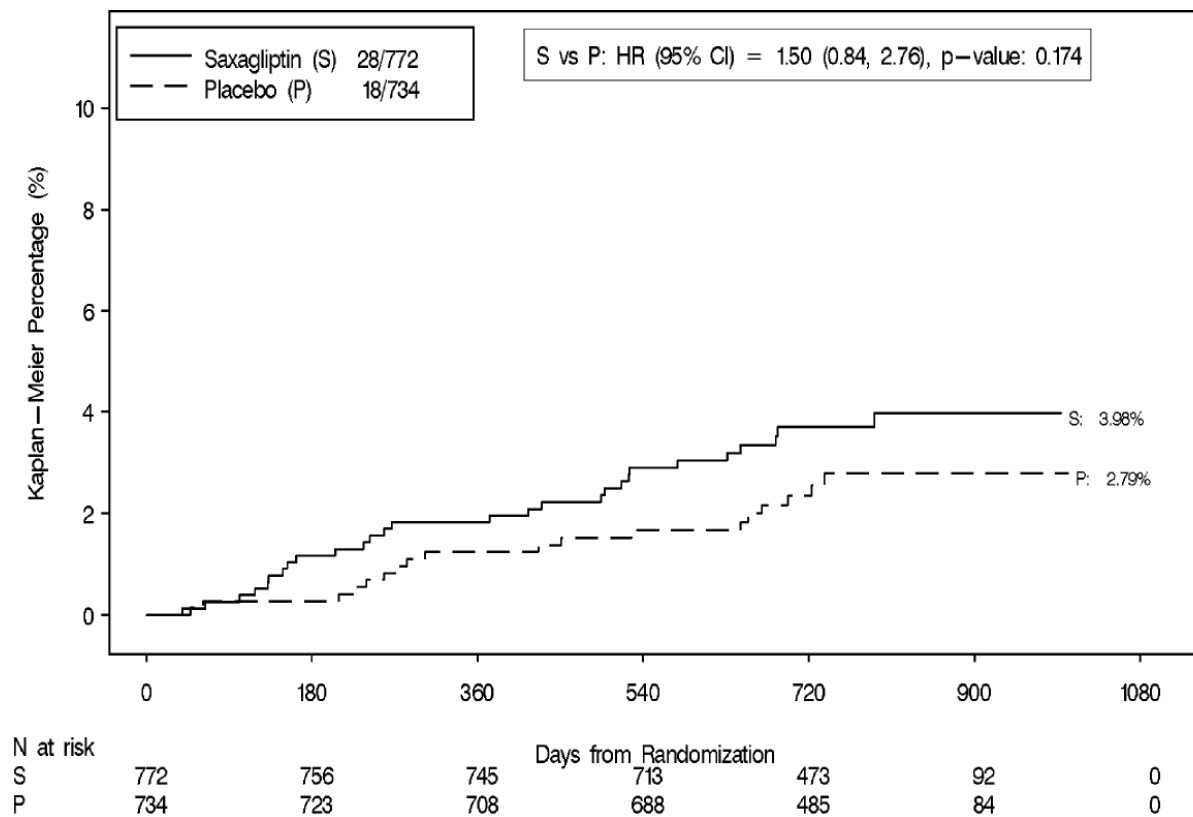


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

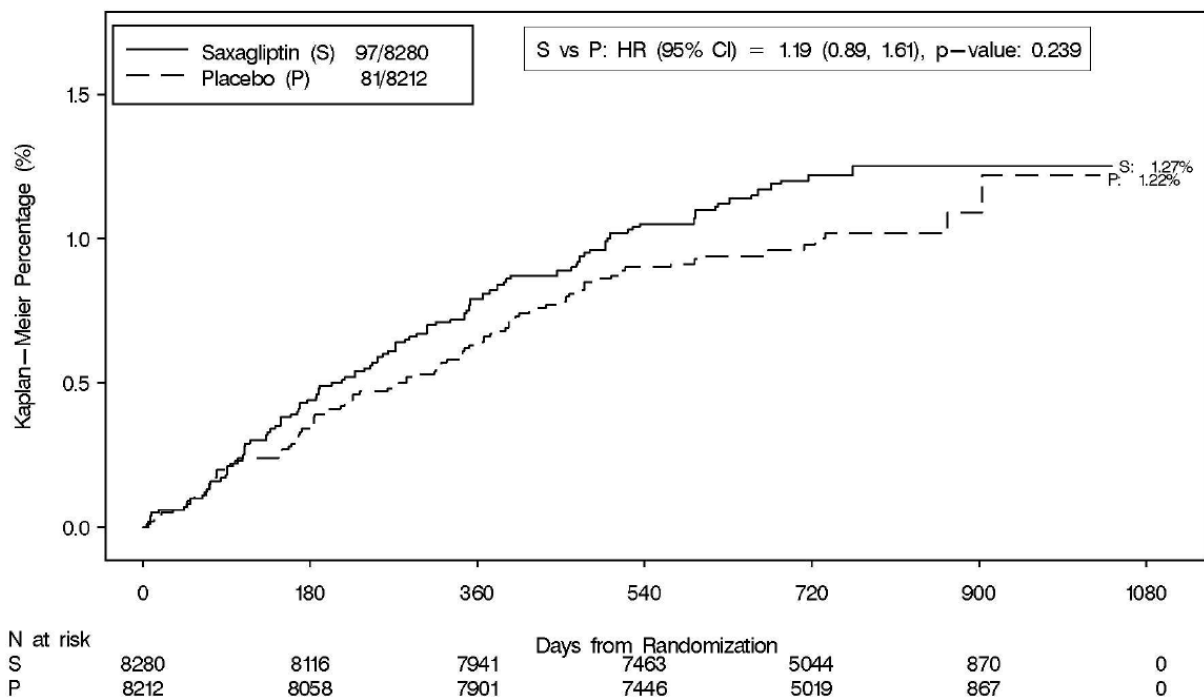


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

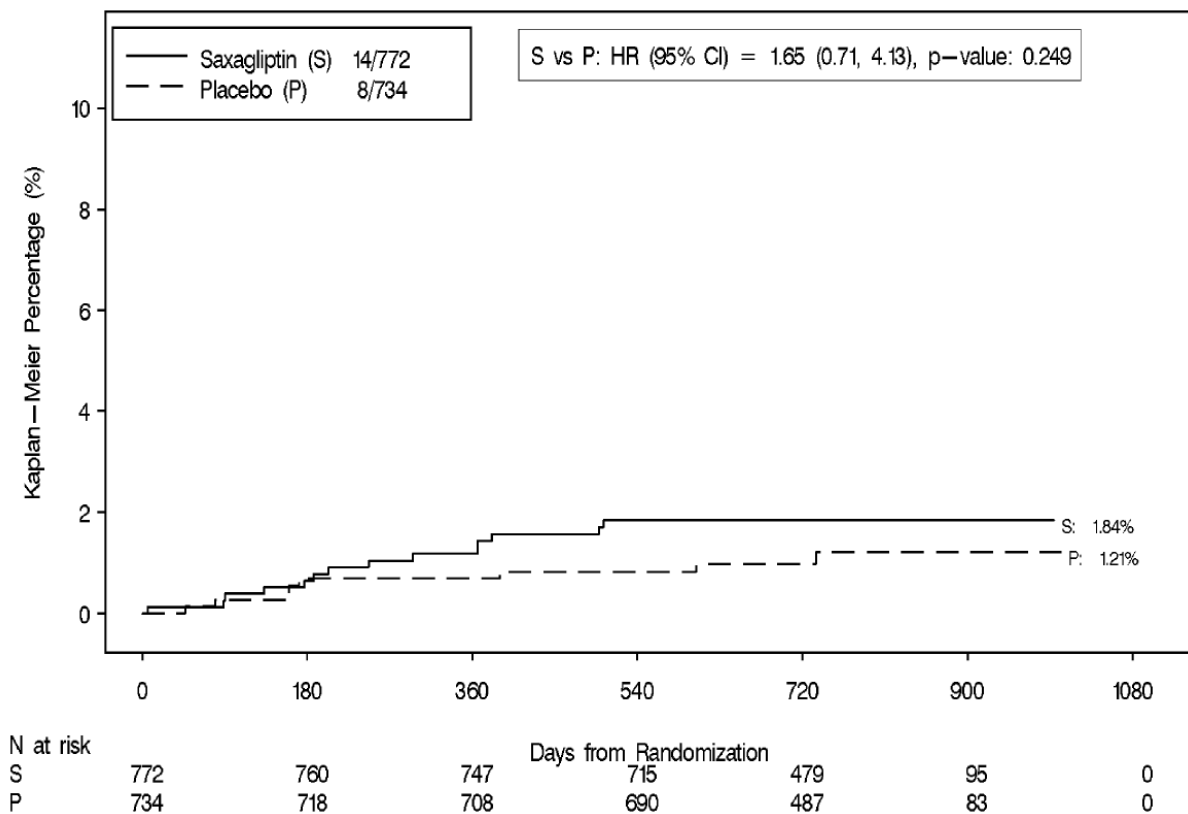


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

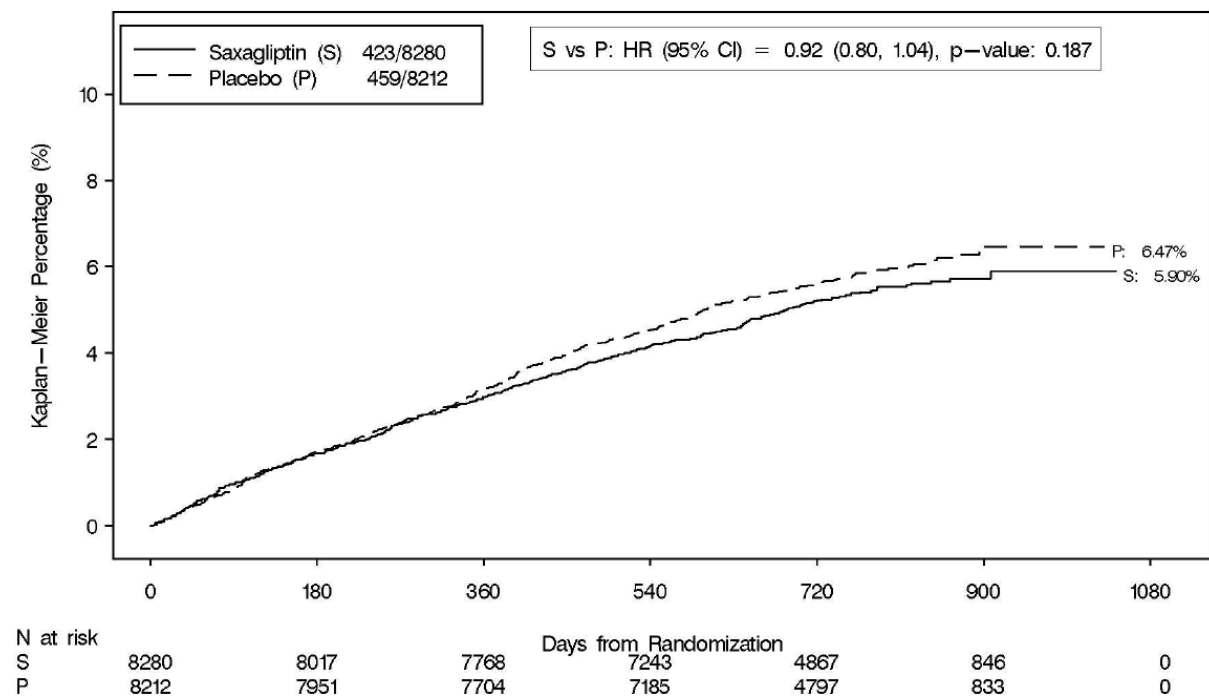


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

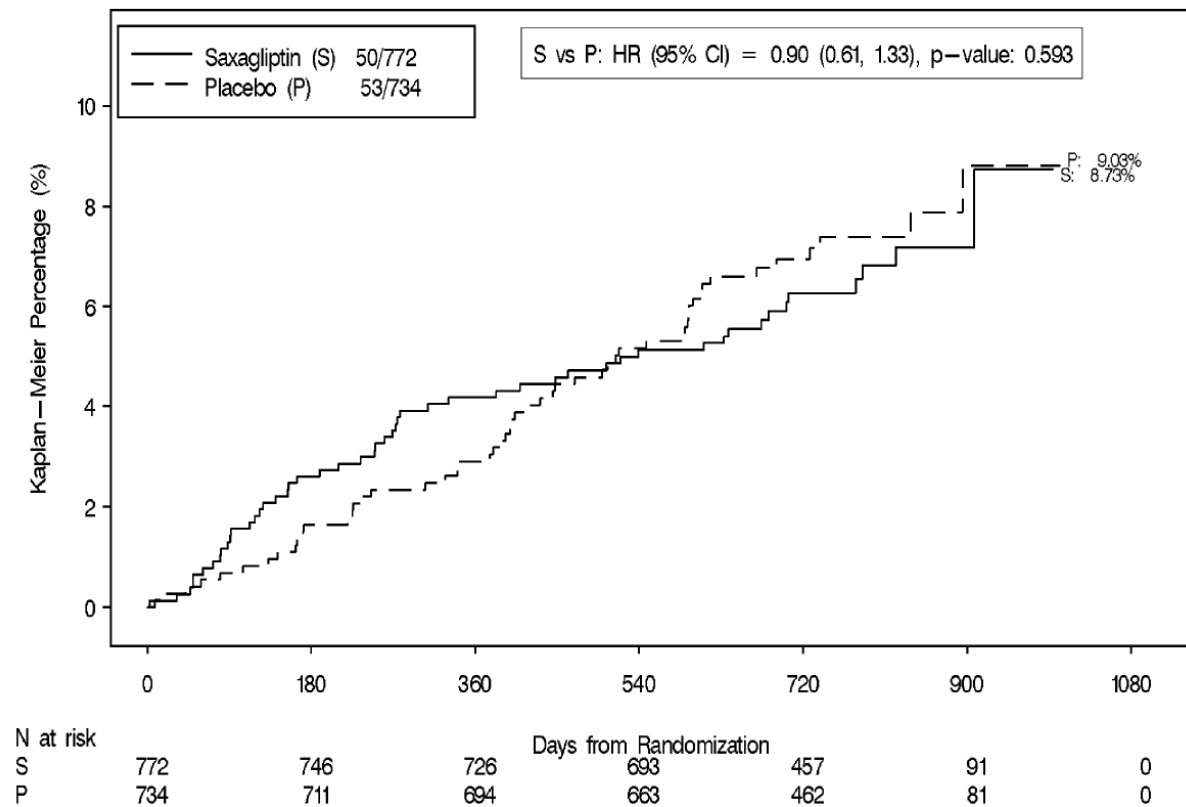


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlerungen aufgrund von koronärer Revaskularisation für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

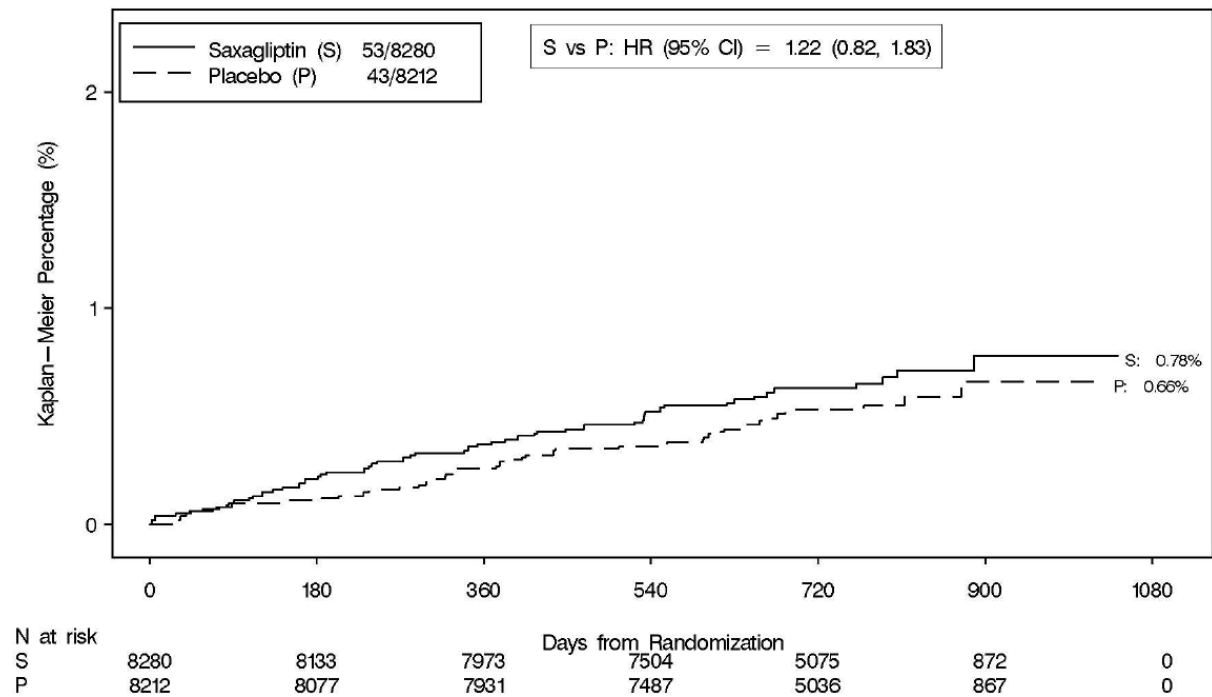


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund einer Hypoglykämie für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

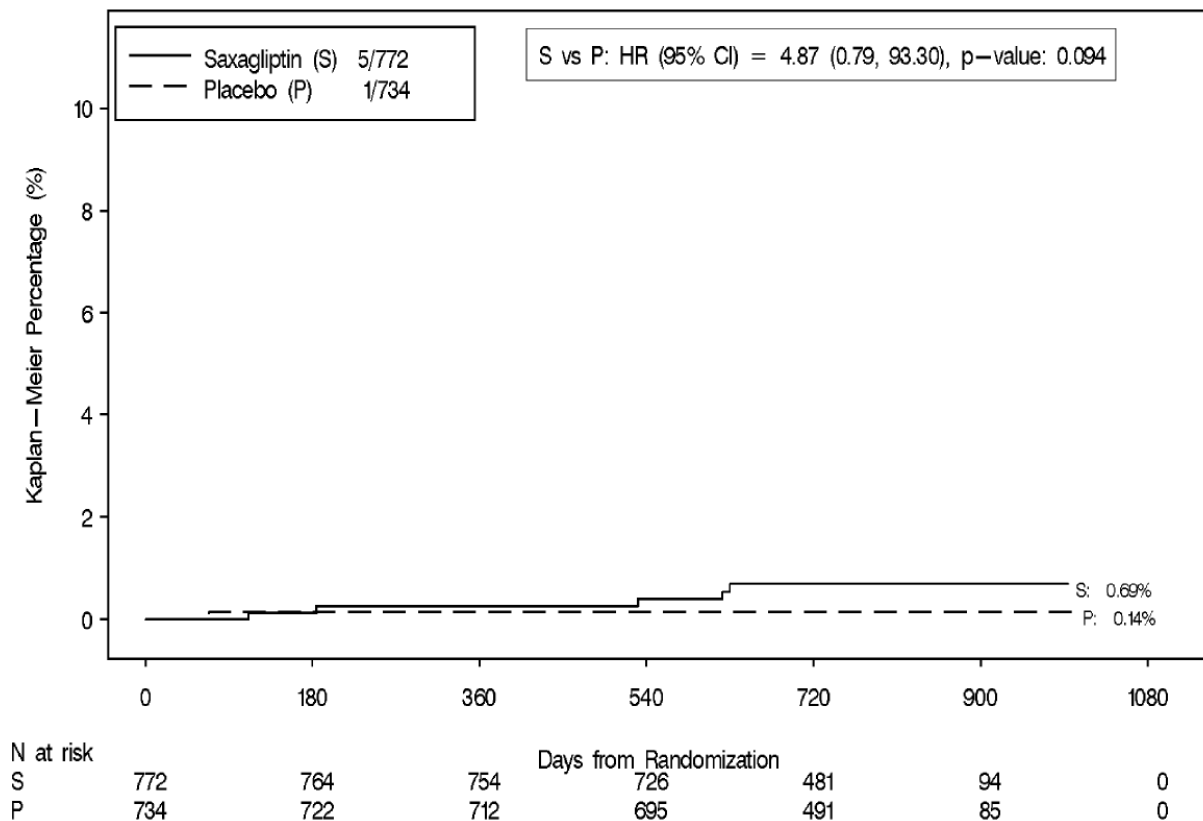


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für stationäre Behandlungen aufgrund von Hypoglykämie für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

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 [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	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC				
Patienten hospitalisiert	772	253 (32,8)	734	225 (30,7)	1,10 [0,89;1,37]	1,07 [0,92;1,24]	0,02 ^b [-0,03;0,07]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Behandlungseffekt ^a		
			OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
	N / n (%)	N / n (%)			
a: nicht adjustiert b: Behandlungseffekt = Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie, absolute Werte absolute Werte für Behandlungseffekt und das Konfidenzintervall, lokale Berechnung ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an hospitalisierten Patienten zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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]
D1680C00003 - SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Patienten mit stationärem Aufenthalt ^d	2404	2259	16,3 (31,20)	2360	2235	15,2 (23,62)	1,10 (0,8249) [-0,52;2,72]
stationäre Aufenthalte (Ereignisse) ^e	4480	4324	8,5 (16,95)	4747	4283	7,9 (11,13)	0,60 (0,3088) [-0,01;1,21]
D1680C00003 – ZP	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+Placebo+SOC			
Patienten mit stationärem Aufenthalt ^d	253	241	17,4 (28,39)	225	216	14,5 (17,18)	2,9 (2,170) [-1,35;7,15]
stationäre Aufenthalte (Ereignisse) ^e	519	462	9,1 (16,29)	489	443	7,1 (7,70)	2,0 (0,842) [0,35;3,65] SMD [95%-KI]: 0,16 [0,03;0,29]

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]
a: lokale Berechnung; nicht adjustiert b: Gesamtzahl an Patienten c: Anzahl an Patienten, auf der die Berechnung der Dauer basiert 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; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe							

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Bei Betrachtung der Zielpopulation der Studie D1680C00003 betrug die durchschnittliche Dauer aller stationären Aufenthalte pro Patient 17,4 Tage in der mit Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Gruppe. In der mit Insulin+Metformin+Placebo+SOC behandelten Gruppe lag dieser Wert bei 14,5 Tagen. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant. Ein einzelnes Ereignis eines stationären Aufenthaltes dauerte im Mittel 9,1 Tage in der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe und 7,1 Tage in der Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zuungunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Unter Verwendung einer Irrelevanzschränke 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.

Der Endpunkt Stationäre Behandlungen wurde nur in einer Studie erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Typ-2-Diabetiker werden in Deutschland sowohl ambulant als auch stationär wegen symptomatischer Ereignisse wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus versorgt. 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-Diabetiker 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.

4.3.1.3.1.6 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
CV181057	nicht erhoben
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 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, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe						

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, chronischer Dialyse und/oder Nierentransplantation, und der ersten dokumentierten Laserbehandlung aufgrund der Entstehung und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie sowie Veränderungen des Albumin/Kreatinin-Quotienten und Änderung der Albuminurie operationalisiert. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (ITT-Analyse Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt weitere Folgekomplikationen ist somit niedrig für die Zielpopulation der Studie D1680C00003.

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 HR [95%-KI]
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
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]
D1680C00003 – ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
	N=772		N=734		
Amputation	14 (1,8)	0,89	7 (1,0)	0,46	1,93 [0,80;5,09]
peripheren Revaskularisation	13 (1,7)	0,83	6 (0,8)	0,40	2,06 [0,81;5,85]
symptomatischen renalen Ereignis	27 (3,5)	1,73	34 (4,6)	2,28	0,77 [0,46;1,27]
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation	1 (0,1)	0,06	2 (0,3)	0,13	0,50 [0,02;5,19]
Laserbehandlung der Netzhaut	10 (1,3)	0,63	3 (0,4)	0,20	3,18 [0,97;14,17]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c
	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
<p>a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt</p> <p>b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen</p> <p>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.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Für die Zeit bis zur ersten Amputation, peripheren Revaskularisation, symptomatischen renalen Ereignis, chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und der ersten dokumentierten Laserbehandlung der Netzhaut liegen in der Studienpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor.

In Hinblick auf die Folgekomplikationen Amputation, periphere Revaskularisation, symptomatische renale Ereignisse, chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation und Laserbehandlung der Netzhaut zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Zielpopulation der Studie D1680C00003.

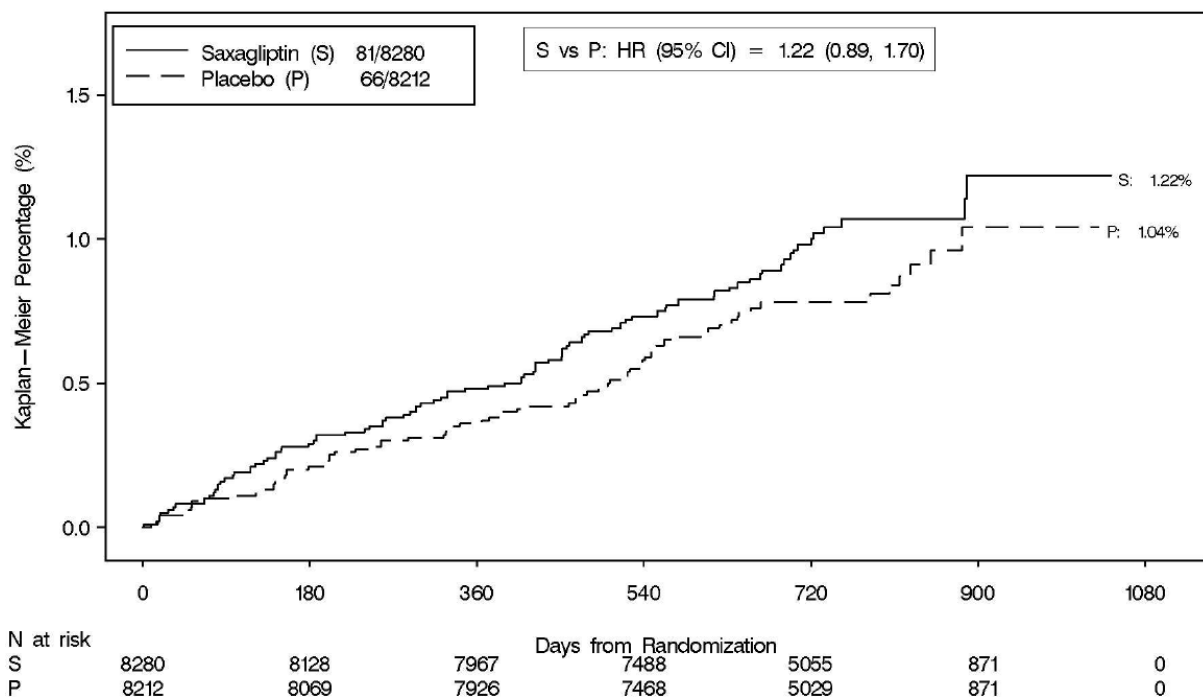


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Amputation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

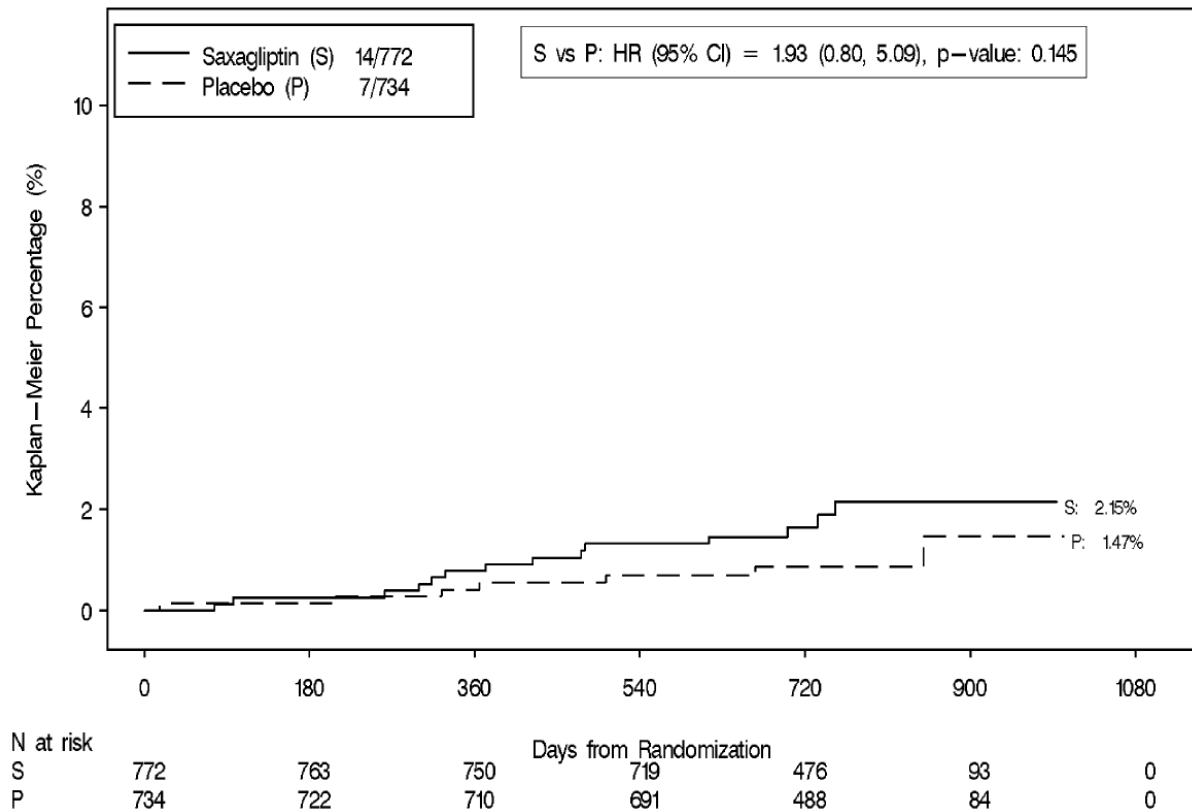


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Amputation für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

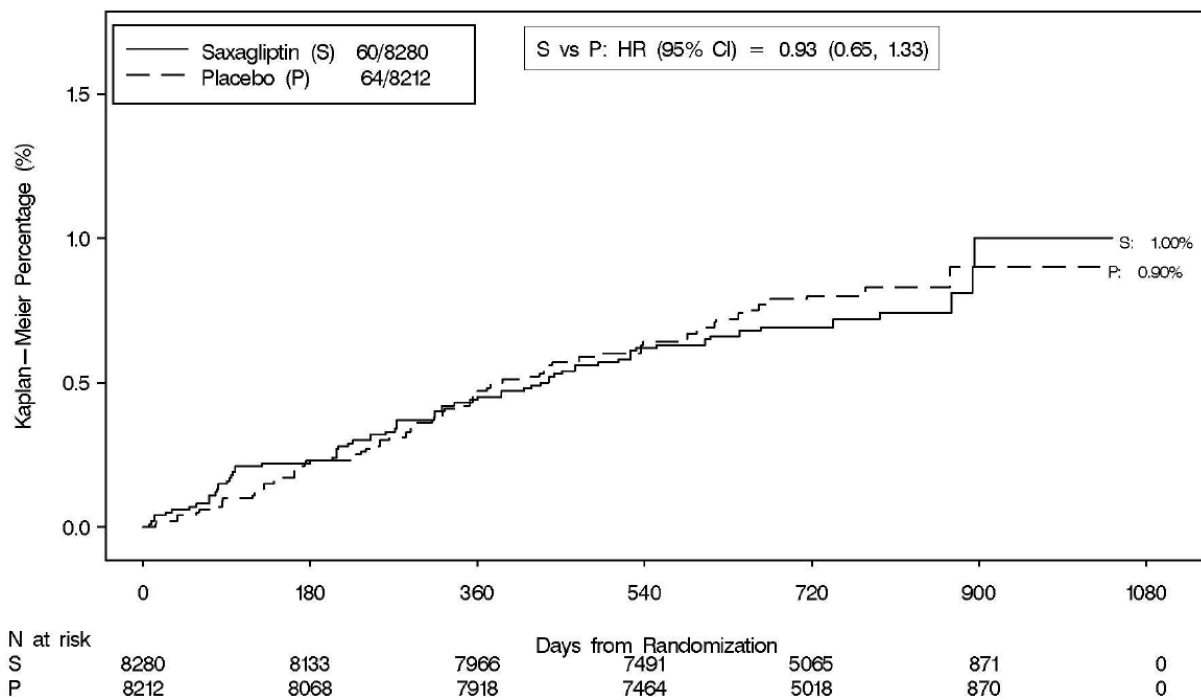


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur peripheren Revaskularisation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

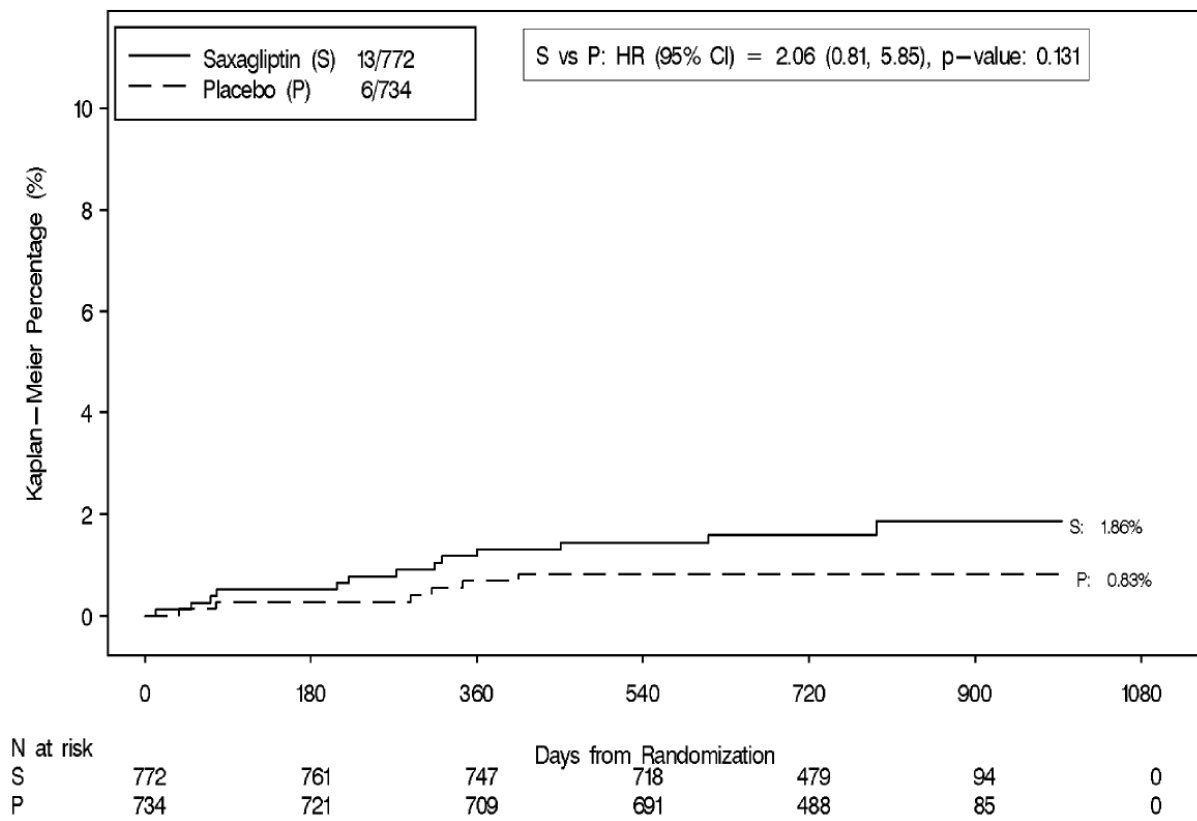


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Revaskularisierung für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

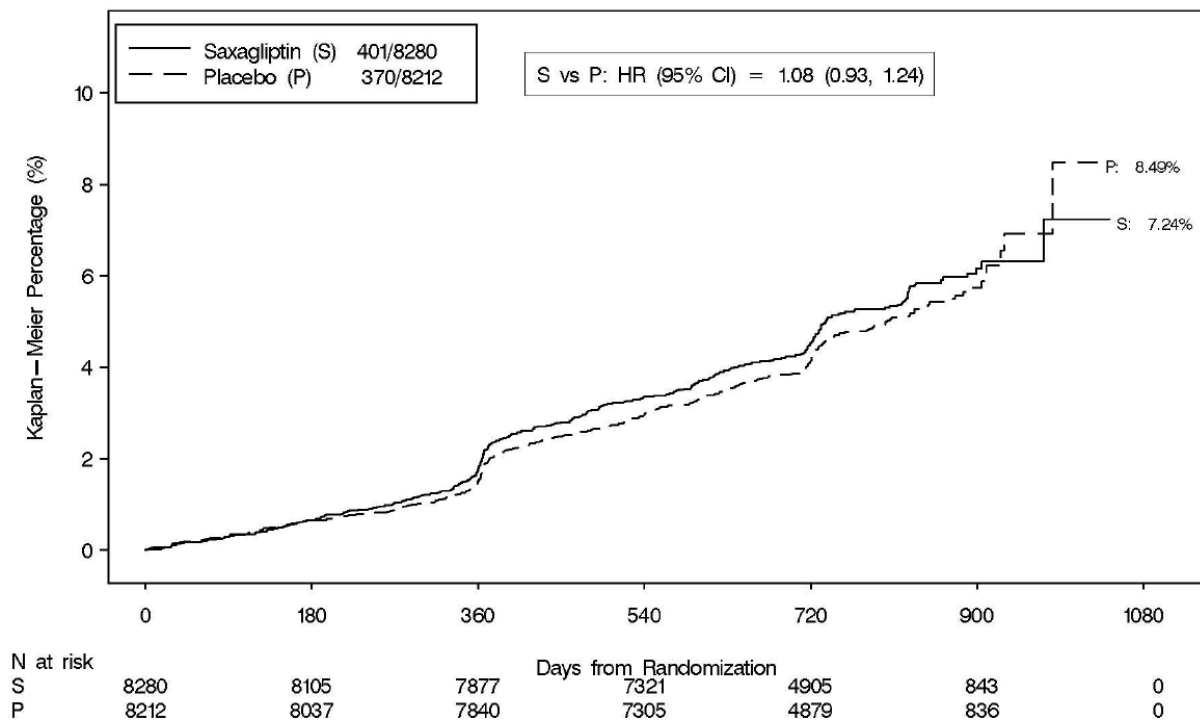


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

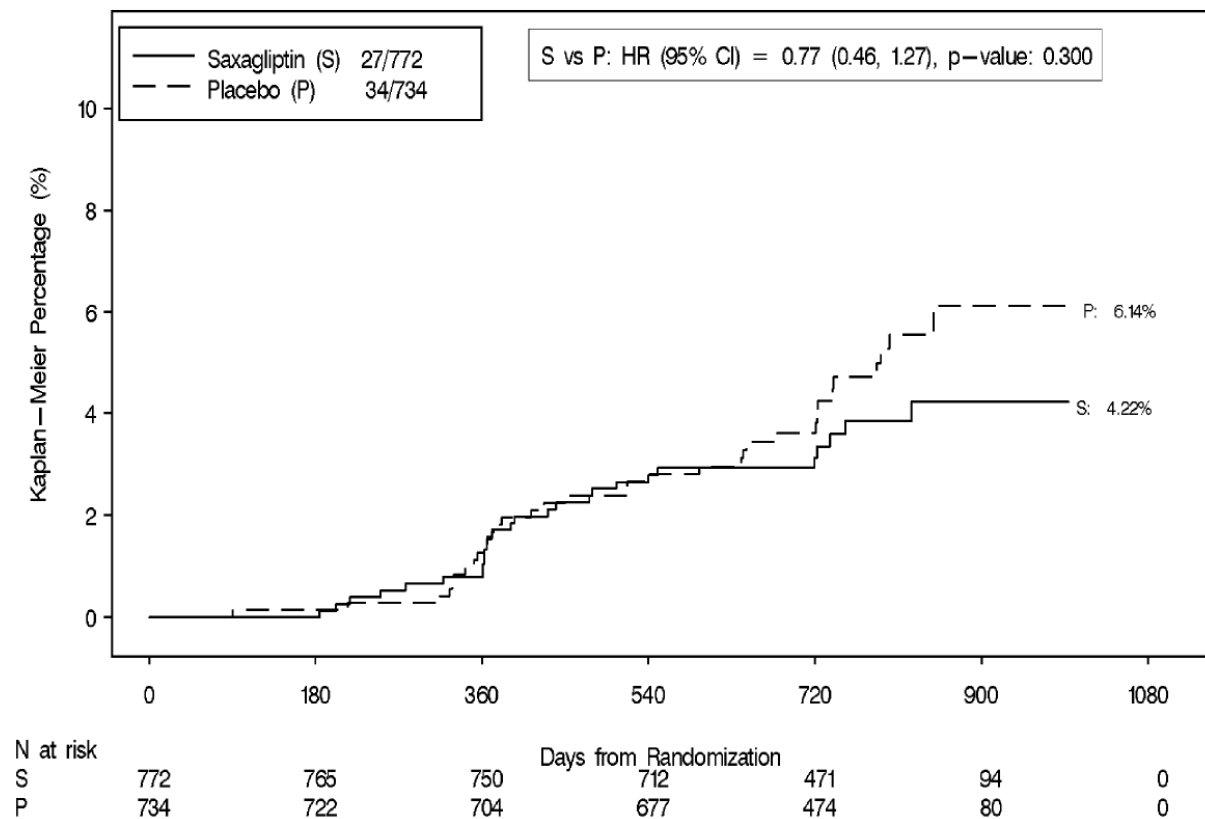


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

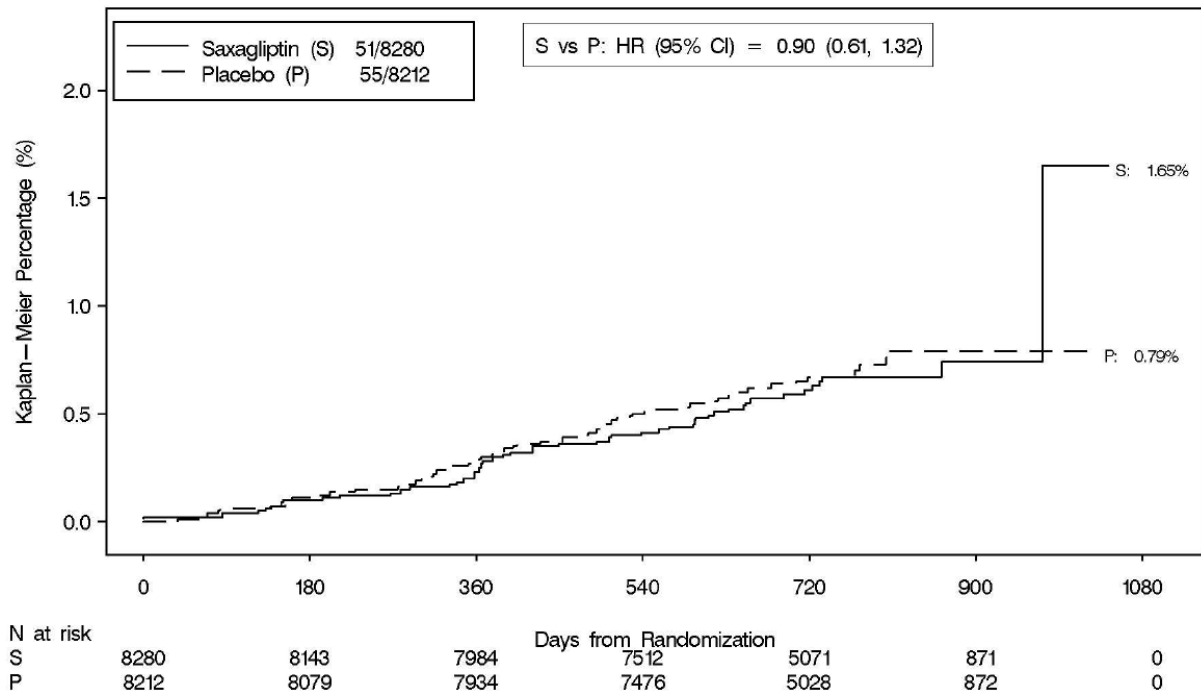


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

Subjects in Combination with Metformin Add-on to Insulin at Baseline

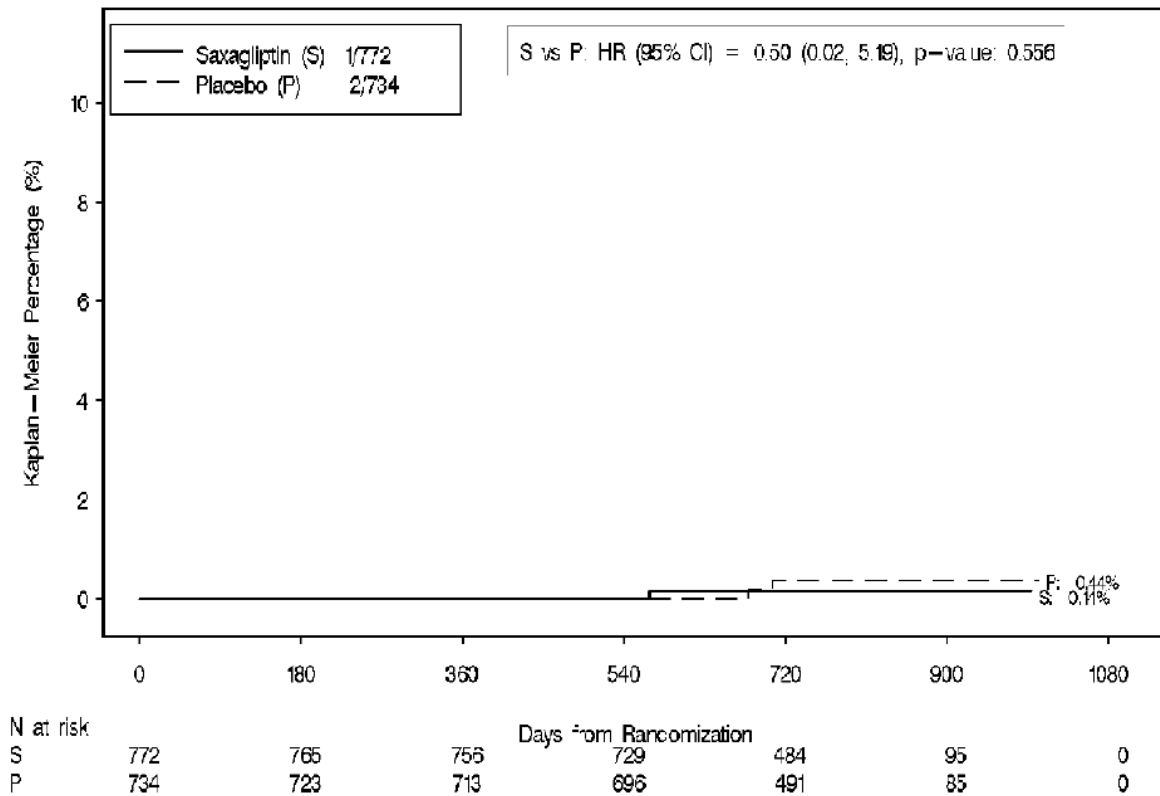


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

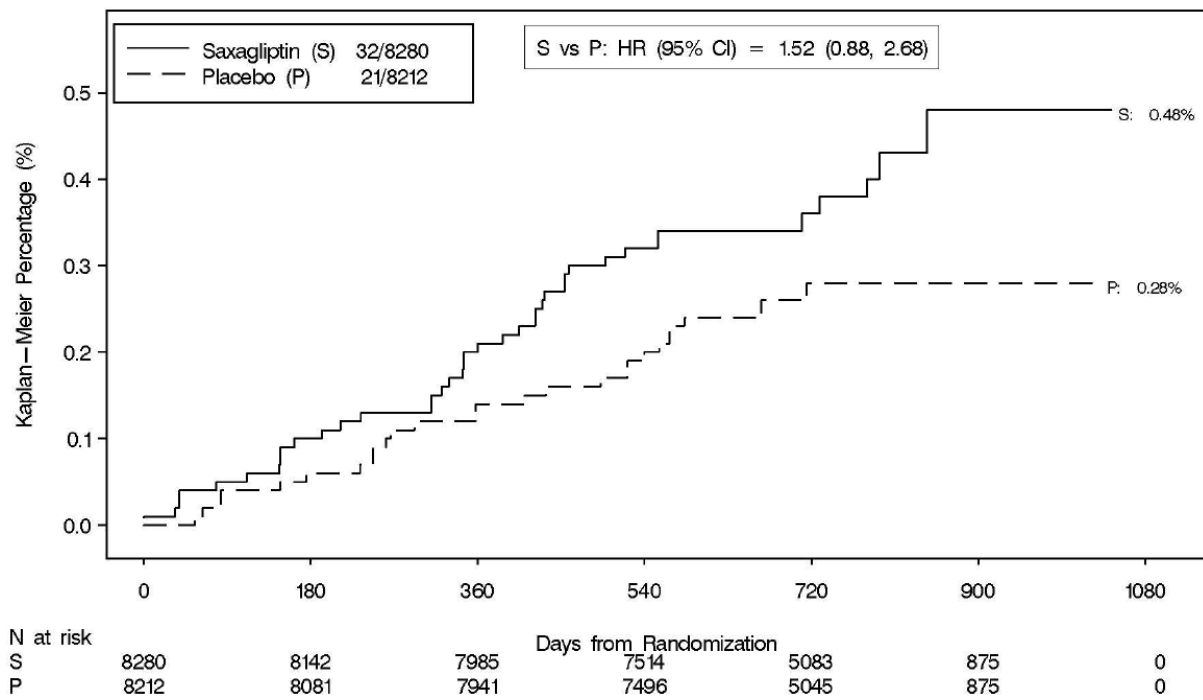


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Laserbehandlung der Netzhaut für die Studienpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse).

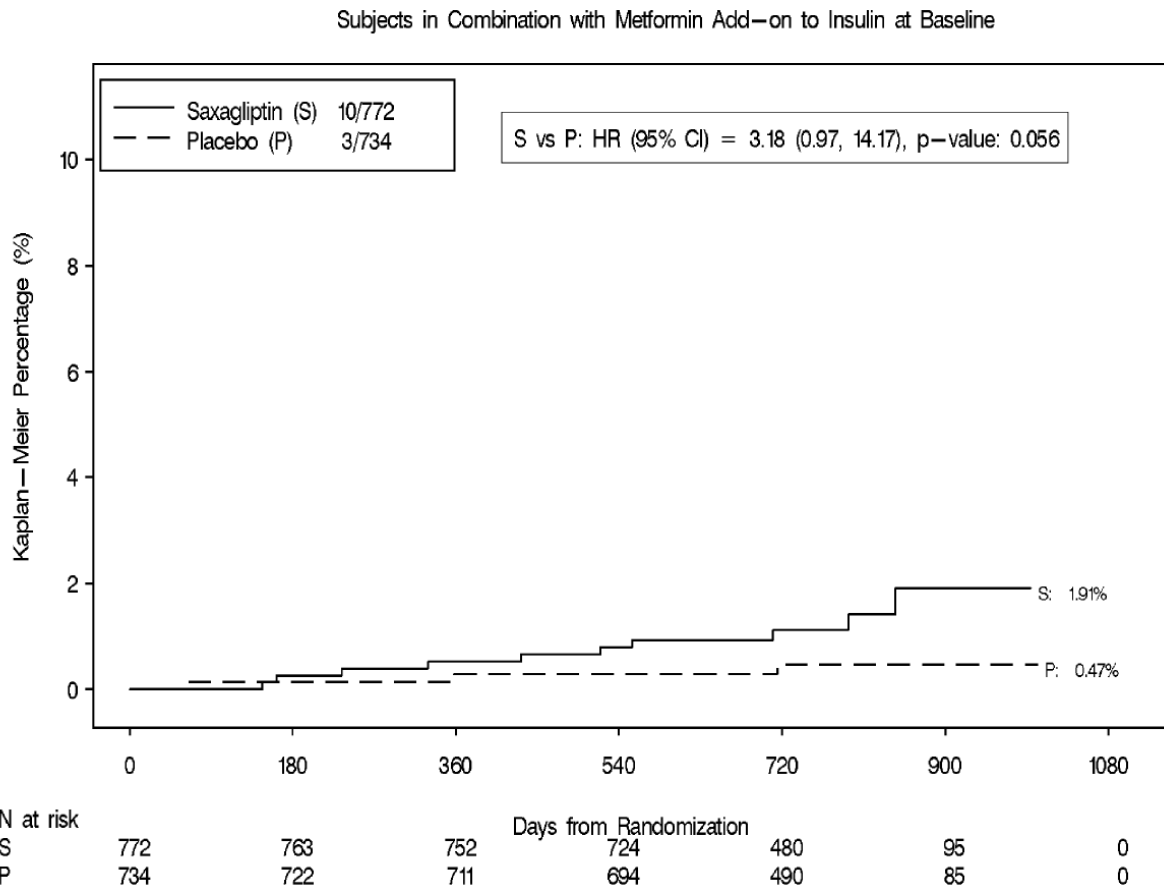


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Laserbehandlung der Netzhaut für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 (ITT-Analyse)

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied
	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW 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	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC				Insulin+Metformin+Placebo+SOC				
52 Wochen	634	17,41 (56,235)	17,41 (57,735)	-0,01 (36,669)	596	20,22 (63,487)	20,83 (66,729)	0,61 (43,532)	-0,62 (2,3023) ^a [-5,13;3,89]
104 Wochen	585	17,13 (57,720)	21,13 (71,797)	4,00 (50,394)	537	18,10 (55,467)	26,52 (85,887)	8,42 (73,741)	-4,42 (3,8036) ^a [-11,87;3,03]
Behandlungs- ende	583	16,39 (56,090)	19,72 (71,332)	3,33 (50,609)	533	18,19 (55,666)	25,44 (86,497)	7,26 (73,001)	-3,93 (3,7936) ^a [-11,37;3,51]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied		
	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)		Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)
<p>a: lokale Berechnung, nicht adjustiert</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>									

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Die Zielpopulation der Studie D1680C00003 weist zu allen betrachteten Zeitpunkten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) auf.

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

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

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

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR ^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	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC				
Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie ^a							
52 Wochen	375	44 (11,7)	336	47 (14,0)	0,82 [0,53;1,27]	0,84 [0,57;1,23]	-0,02 [-0,07;0,03]
104 Wochen	359	67 (18,7)	320	71 (22,2)	0,80 [0,55;1,17]	0,84 [0,62;1,13]	-0,04 [-0,10;0,03]
Behandlungsende	357	56 (15,7)	316	58 (18,4)	0,83 [0,55;1,24]	0,85 [0,61;1,19]	-0,03 [-0,08;0,03]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^c		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR ^d [95%-KI]
Normoalbuminurie zu Makroalbuminurie ^a							
52 Wochen	375	0 (0,0)	336	1 (0,3)	0,30 [0,01;7,34]	0,30 [0,01;7,31]	-0,00 [-0,01;0,01]
104 Wochen	359	1 (0,3)	320	2 (0,6)	0,44 [0,04;4,92]	0,45 [0,04;4,89]	-0,00 [-0,01;0,01]
Behandlungsende	357	0 (0,0)	316	2 (0,6)	0,18 [0,01;3,72]	0,18 [0,01;3,72]	-0,01 [-0,02;0,00]
Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie ^b							
52 Wochen	210	68 (32,4)	209	46 (22,0)	1,70 [1,10;2,63]	1,47 [1,07;2,03]	0,10 [0,02;0,19]
104 Wochen	199	49 (24,6)	191	32 (16,8)	1,62 [0,99;2,67]	1,47 [0,99;2,19]	0,08 [-0,00;0,16]
Behandlungsende	199	56 (28,1)	184	41 (22,3)	1,37 [0,86;2,17]	1,26 [0,89;1,79]	0,06 [-0,03;0,15]
Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie ^a							
52 Wochen	210	17 (8,1)	209	27 (12,9)	0,59 [0,31;1,13]	0,63 [0,35;1,11]	-0,05 [-0,11;0,01]
104 Wochen	199	25 (12,6)	191	39 (20,4)	0,56 [0,32;0,97]	0,62 [0,39;0,98]	-0,08 [-0,15;-0,01]
Behandlungsende	199	22 (11,1)	184	31 (16,8)	0,61 [0,34;1,10]	0,66 [0,39;1,09]	-0,06 [-0,13;0,01]
Makroalbuminurie zu Normoalbuminurie ^b							
52 Wochen	63	4 (6,3)	69	3 (4,3)	1,49 [0,32;6,94]	1,46 [0,34;6,27]	0,20 [-0,06;0,10]
104 Wochen	59	1 (1,7)	61	2 (3,3)	0,51 [0,04;5,76]	0,52 [0,05;5,55]	-0,02 [-0,07;0,04]
Behandlungsende	55	2 (3,6)	62	3 (4,8)	0,74 [0,12;4,61]	0,75 [0,13;4,33]	-0,01 [-0,08;0,06]
Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie ^b							
52 Wochen	63	12 (19,0)	69	16 (23,2)	0,78 [0,34;1,81]	0,82 [0,42;1,60]	-0,04 [-0,18;0,10]
104 Wochen	59	18 (30,5)	61	16 (26,2)	1,23 [0,56;2,74]	1,16 [0,66;2,06]	0,04 [-0,12;0,20]
Behandlungsende	55	18 (32,7)	62	15 (24,2)	1,52 [0,68;3,42]	1,35 [0,76;2,42]	0,09 [-0,08;0,25]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Behandlungseffekt ^c		
	N / n (%)	N / n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR ^d [95%-KI]
<p>a: OR<1, RR <1, ARR<0 zugunsten von Saxagliptin b: OR>1, RR >1, ARR>0 zugunsten von Saxagliptin c: Lokale Berechnung, nicht adjustiert. 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 für Behandlungseffekt und das Konfidenzintervall, lokale Berechnung e: Der Wert des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 0,00 f: Der Wert des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 0,00 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Normoalbuminurie: Albuminurie <3,4 mg/mmol Mikroalbuminurie: Albuminurie ≥3,4 - ≤33,9 mg/mmol Makroalbuminurie: Albuminurie >33,9 mg/mmol Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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 Zielpopulation der Studie D1680C00003 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie nach 52 Wochen zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Ebenfalls statistisch signifikant unterscheiden sich die Gruppen in Hinblick auf die Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für alle anderen Veränderungen der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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.

Der Endpunkt Weitere Folgekomplikationen wurde nur in einer Studie erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) beruft sich auf Studienergebnisse, die belegen, dass die intensiviertere Therapie mit OAD oder Insulin eine Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen bewirkt

(Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009). Die Verminderung der mikrovaskulären Ereignisse wurde als das wesentlich langfristige Ziel der antihyperglykämischen Therapie festgelegt. 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 13,9% an, für das Auftreten von diabetischen Nervenleiden 11,8% bzw. 9,2%, für das Auftreten vom diabetischen Fußsyndrom 6,5% bzw. 7,4% sowie für Amputationen eine Häufigkeit von 1,4% bzw. 2,6% (Robert Koch Institut, 2011). Die DDG berichtete beim Diabetes Kongress 2012 eine hohe Zahl von 40.000 diabetesbedingten Amputationen, wobei in mehr als der Hälfte der Fälle der einseitig amputierten Patienten innerhalb der nächsten vier Jahr 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 werden neben einer Basisdiagnostik eine mikroskopische Untersuchung sowie eine differentialdiagnostische 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.

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

4.3.1.3.1.7 Gewichtsveränderung – RCT

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

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anhand einer Responder-Analyse: Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion von mehr als 5% nach Woche 24 / 52 (Post-hoc-Berechnung). Daten wurden unabhängig und abhängig von einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.
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
CV181057	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181057

Die Gewichtsveränderung wurde in der Studie CV181057 als Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion von mehr als 5% nach Woche 24 (exklusive und inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten) und Woche 52 (inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten) erhoben. 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 danach gemessenen Wert hatten, analysiert wurden (Randomized Subjects). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung ist somit in der Studie niedrig.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen werden die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion von mehr als 5% nach Woche 52/104 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 niedrig für die Studienpopulation und die Zielpopulation.

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

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin + Saxagliptin		Insulin+Metformin + Placebo				
24 Wochen ^b	105	2 (1,9)	47	0 (0,0)	2,29 [0,11;48,73]	2,26 [0,11;46,26]	0,02 [-0,02;0,06]
24 Wochen ^c	114	2 (1,8)	62	1 (1,6)	1,09 [0,10;12,26]	1,09 [0,10;11,76]	0,00 [-0,04;0,04]
52 Wochen ^c	136	11 (8,1)	73	4 (5,5)	1,52 [0,47;4,95]	1,48 [0,49;4,47]	0,03 [-0,04;0,10]
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 ^d ;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	Insulin+Metformin + Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin + Placebo+SOC				
52 Wochen	679	69 (10,2)	634	76 (12,0)	0,83 [0,59;1,17]	0,85 [0,62;1,15]	-0,02 [-0,05;0,02]
104 Wochen	343	39 (11,4)	328	49 (14,9)	0,73 [0,47;1,15]	0,76 [0,51;1,13]	-0,04 [-0,09;0,02]
Behandlungs- ende	632	82 (13,0)	573	87 (15,2)	0,83 [0,60;1,15]	0,85 [0,65;1,13]	-0,02 [-0,06;0,02]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung; 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: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

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; ZP: Zielpopulation

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

Studie CV181057

Die Behandlungsgruppen der Studie CV181057 zeigen bezüglich der Gewichtszunahme von mehr als 5% keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Bezüglich der Gewichtszunahme (>5%) kann auch für die beiden Behandlungsgruppen in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied ausgemacht werden.

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

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin +Saxagliptin		Insulin+Metformin +Placebo				
24 Wochen ^b	105	5 (4,8)	47	0 (0,0)	5,20 [0,28;95,97]	4,98 [0,28;88,28]	0,05 [0,00;0,10]
24 Wochen ^c	114	6 (5,3)	62	1 (1,6)	3,39 [0,40;28,81]	3,26 [0,40;26,50]	0,04 [-0,02;0,09]
52 Wochen ^c	136	9 (6,6)	73	5 (6,8)	0,96 [0,31;2,99]	0,97 [0,34;2,78]	0,00 [-0,07;0,07]
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^d]
D1680C00003 – ZP	Insulin+Metformin +Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin +Placebo+SOC				
52 Wochen	679	57 (8,4)	634	62 (9,8)	0,85 [0,58;1,23]	0,86 [0,61;1,21]	-0,01 [-0,04;0,02]
104 Wochen	343	51 (14,9)	328	45 (13,7)	1,10 [0,71;1,69]	1,08 [0,75;1,57]	0,01 [-0,04;0,06]
Behandlungs- ende	632	89 (14,1)	573	84 (14,7)	0,95 [0,69;1,32]	0,96 [0,73;1,27]	-0,01 [-0,05;0,03]

a: nicht adjustiert, lokale Berechnung; 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: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

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; ZP: Zielpopulation

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

Studie CV181057

Für die Behandlungsgruppen der Studie CV181057 können zu allen Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtsreduktion (>5%) gezeigt werden.

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

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Für die Behandlungsgruppen der Zielpopulation können zu allen Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtsreduktion (>5%) 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.

Die Studien CV181057 und D1680C00003 werden nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

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 nennt die NVL für die Gewichtsabnahme bei Übergewicht eine Gewichtsreduktion um etwa 5% bei Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m² und eine Reduktion um >10% für Patienten mit einem höheren BMI. Der durchschnittliche BMI von im Mittel ca. 32-33 kg/m² der Patienten der Zielpopulation in den Studien CV181057 und D1680C00003 ist mit dem durchschnittlichen BMI von 32,9 kg/m² (n=655) 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 spielt die

Gewichtsreduktion eine mindestens genauso wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010; Deutsche Adipositas Gesellschaft et al., 2014).

In den Studien CV181057 und D1680C00003 wurde der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5% erreichten, unter der zu bewertenden Therapie mit Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber der Vergleichstherapie mit Insulin+Metformin untersucht. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten der Zielpopulation vor Beginn der Therapie mit im Mittel zwischen 90 und 93 kg entsprach in etwa dem Durchschnittsgewicht der Patienten in Deutschland, die im Rahmen der IMS-Analyse ausgewertet wurden (95,1 kg, n=703).

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

Der Effekt einer Gewichtsabnahme auf die gewichtsbezogene Lebensqualität (SHIELD WQ-9 Fragebogen) wurde in einer Placebo-kontrollierten 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.

4.3.1.3.1.8 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
CV181057	nicht erhoben
D1680C00003	<ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Darstellung des EQ-5D Fragebogen zu Studienbeginn, 52 Wochen, Studienende und nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis EQ-5D^a: 5 Fragen zur Beurteilung der Dimensionen <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>Diese Fragen können jeweils mit 1=keine Probleme, 2=einige Probleme, 3=extreme Probleme beantwortet werden</p> • 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 denkbare Gesundheitszustand; 100: bester denkbare Gesundheitszustand) ein.
<p>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 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.</p>	

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, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe						

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 niedrig ist.

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

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

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

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

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

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 der Studienpopulation der Studie D1680C00003 ist zu beobachten, dass jeweils zu Baseline, 12 Monaten und 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 keine Aussage über einen möglichen Behandlungsunterschied gemacht werden kann.

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

Studie	Level	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC	
		N	n (%)	N	n (%)
D1680C00003 – ZP					
Ausgangswert					
Mobilität	1	772	432 (56,0)	734	375 (51,1)
	2		334 (43,3)		341 (46,5)
	3		1 (0,1)		3 (0,4)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	772	696 (90,2)	734	649 (88,4)
	2		70 (9,1)		66 (9,0)
	3		1 (0,1)		4 (0,5)
Alltägliche Tätigkeiten	1	772	565 (73,2)	734	504 (68,7)
	2		187 (24,2)		203 (27,7)
	3		15 (1,9)		13 (1,8)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1	772	333 (43,1)	734	294 (40,1)
	2		397 (51,4)		384 (52,3)
	3		37 (4,8)		42 (5,7)
Angst	1	772	539 (69,8)	734	491 (66,9)
	2		207 (26,8)		211 (28,7)
	3		21 (2,7)		18 (2,5)
52 Wochen					
Mobilität	1	772	376 (48,7)	734	346 (47,1)
	2		308 (39,9)		297 (40,5)
	3		2 (0,3)		7 (1,0)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1	772	617 (79,9)	734	579 (78,9)
	2		62 (8,0)		67 (9,1)
	3		5 (0,6)		4 (0,5)

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

Studie	Level	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC	
		N	n (%)	N	n (%)
Alltägliche Tätigkeiten	1		498 (64,5)		453 (61,7)
	2	772	176 (22,8)	734	182 (24,8)
	3		12 (1,6)		15 (2,0)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		323 (41,8)		295 (40,2)
	2	772	334 (43,3)	734	317 (43,2)
	3		30 (3,9)		38 (5,2)
Angst	1		470 (60,9)		449 (61,2)
	2	772	200 (25,9)	734	179 (24,4)
	3		16 (2,1)		21 (2,9)
Behandlungsende					
Mobilität	1		380 (49,2)		337 (45,9)
	2	772	275 (35,6)	734	265 (36,1)
	3		4 (0,5)		8 (1,1)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		579 (75,0)		529 (72,1)
	2	772	71 (9,2)	734	73 (9,9)
	3		9 (1,2)		8 (1,1)
Alltägliche Tätigkeiten	1		472 (61,1)		418 (56,9)
	2	772	168 (21,8)	734	177 (24,1)
	3		19 (2,5)		15 (2,0)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		307 (39,8)		274 (37,3)
	2	772	322 (41,7)	734	319 (43,5)
	3		30 (3,9)		17 (2,3)
Angst	1		458 (59,3)		438 (59,7)
	2	772	190 (24,6)	734	159 (21,7)
	3		11 (1,4)		13 (1,8)
Nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis^a					
Mobilität	1		77 (47,2)		53 (39,6)
	2	163	82 (50,3)	134	80 (59,7)
	3		4 (2,5)		1 (0,7)
Fähigkeit sich selbst zu versorgen	1		142 (87,1)		106 (79,1)
	2	163	17 (10,4)	134	27 (20,1)
	3		4 (2,5)		1 (0,7)
Alltägliche Tätigkeiten	1		106 (64,6)		77 (57,5)
	2	164	47 (28,7)	134	50 (37,3)
	3		11 (6,7)		7 (5,2)
Schmerz / körperliche Beschwerden	1		64 (39,0)		48 (35,8)
	2	164	90 (54,9)	134	80 (59,7)
	3		10 (6,1)		6 (4,5)
Angst	1		109 (66,5)		89 (66,4)
	2	164	48 (29,3)	134	43 (32,1)
	3		7 (4,3)		2 (1,5)

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

Studie	Level	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC	
		N	n (%)	N	n (%)
<p>a: Die Prozente basieren auf der Anzahl an Patienten, die die entsprechende Frage beantwortet haben, da ein Patient mehrfach pro Frage gezählt werden kann.</p> <p>SOC: Standard of care; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Population der Studie D1680C00003:</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>					

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 ist zu beobachten, dass jeweils zu Baseline, 12 Monaten und 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 keine Aussage über einen möglichen Behandlungsunterschied gemacht werden kann.

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

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

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze[®] 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)(Komboglyze[®] 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^b
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	MWD(SE) [95%-KI]
		N=766				N=718			
52 Wochen	686	67,8 (22,592)	70,0 (20,044)	2,2 (1,119)	649	67,3 (21,873)	69,2 (20,796)	1,9 (1,154)	0,3 (1,607) [-2,85;3,45]
104 Wochen	346	67,8 (22,592)	72,0 (18,506)	4,2 (1,287)	337	67,3 (21,873)	71,3 (17,796)	4,0 (1,267)	0,2 (1,806) [-3,34;3,74]
Behandlungsende	657	67,8 (22,592)	71,0 (18,310)	3,2 (1,085)	610	67,3 (21,873)	71,5 (17,642)	4,2 (1,085)	-1,0 (1,534) [-4,01;2,01]
Innerhalb 3 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	27	67,8 (22,592)	66,1 (19,751)	-1,7 (3,888)	29	67,3 (21,873)	60,4 (21,705)	-6,9 (4,112)	5,2 (5,659) [-5,89;16,29]
Innerhalb 3 -6 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	22	67,8 (22,592)	68,4 (19,982)	0,6 (4,338)	19	67,3 (21,873)	65,3 (24,908)	-2,0 (5,772)	2,6 (7,220) [-11,55;16,75]
Innerhalb 6 -12 Monate nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis	57	67,8 (22,592)	64,1 (22,149)	-3,7 (3,045)	38	67,3 (21,873)	62,4 (22,488)	-4,9 (3,738)	1,2 (4,821) [-8,25;10,65]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied ^b		
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD ^a)	Endwert Mittelwert (SD ^a)	Veränderung Mittelwert ^b (SE)	MWD(SE) [95%-KI]
<p>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; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>									

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 Zielpopulation der Studie D1680C00003 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

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur Instrumente eingesetzt werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind.

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein weltweit eingesetztes, standardisiertes, generisches Messinstrument für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EuroQol Group, 1990; Brooks, 1996). Der Fragebogen beinhaltet fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, Alltagsaktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depressionen). Die Validität und Zuverlässigkeit des EQ-5D zur Anwendung in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus wurde von der European Quality of Life Group (EuroQoL) anhand eines systematischen Reviews beschrieben (Janssen et al., 2011).

In der Studie D1680C00003 wurde die Lebensqualität anhand des EQ 5D-Fragebogens erhoben und im vorliegenden Modul deskriptiv (5 Dimensionen) sowie vergleichend (EQ-5D-VAS) dargestellt. Letztere Analyse erfasste die Änderung des Gesundheitszustands mittels einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) von Studienbeginn bis Woche 52, Woche 104 und

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Studierende 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.

4.3.1.3.1.9 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
CV181057 ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Daten wurden unabhängig und abhängig einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.
D1680C00003 ^b	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
<p>a: Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in der Studie vorhandenen Definitionen verwendet.</p> <p>b: 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.</p>	

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
CV181057	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1680C00003 – SP, ZP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181057

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie CV181057 ist niedrig. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standards. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, 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 (Treated Subjects). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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 niedrig für die Studien- und Zielpopulation.

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 (CV181057, D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo				
24 Wochen^b							
Gesamtrate UE	136	73 (53,7)	73	42 (57,5)	0,86 [0,48;1,52]	0,93 [0,73;1,20]	-0,04 [-0,18;0,10]
Gesamtrate SUE	136	6 (4,4)	73	5 (6,8)	0,63 [0,18;2,13]	0,64 [0,20;2,04]	-0,02 [-0,09;0,04]
Studienabbruch aufgrund UE	136	3 (2,2)	73	2 (2,7)	0,80 [0,13;4,90]	0,81 [0,14;4,71]	-0,01 [-0,05;0,04]
24 Wochen^c							
Gesamtrate UE	136	76 (55,9)	73	44 (60,3)	0,83 [0,47;1,49]	0,93 [0,73;1,18]	-0,04 [-0,18;0,10]
Gesamtrate SUE	136	8 (5,9)	73	6 (8,2)	0,70 [0,23;2,09]	0,72 [0,26;1,98]	-0,02 [-0,10;0,05]
Studienabbruch aufgrund UE	136	4 (2,9)	73	2 (2,7)	1,08 [0,19;6,02]	1,07 [0,20;5,72]	0,00 [-0,04;0,05]
52 Wochen^c							
Gesamtrate UE	136	85 (62,5)	73	49 (67,1)	0,82 [0,45;1,49]	0,93 [0,76;1,14]	-0,05 [-0,18;0,09]
Gesamtrate SUE	136	11 (8,1)	73	10 (13,7)	0,55 [0,22;1,38]	0,59 [0,26;1,32]	-0,06 [-0,15;0,04]
Studienabbruch aufgrund UE	136	5 (3,7)	73	2 (2,7)	1,35 [0,26;7,16]	1,34 [0,27;6,75]	0,01 [-0,04;0,06]
D1680C00003^d - SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC				
Gesamtrate UE	8280	6100 (73,7)	8212	6046 (73,6)	1,00 [0,94;1,07]	1,00 [0,98;1,02]	0,00 [-0,01;0,01]
Gesamtrate SUE	8280	2148 (25,9)	8212	2095 (25,5)	1,02 [0,95;1,10]	1,02 [0,97;1,07]	0,00 [-0,01;0,02]
Studienabbruch aufgrund UE	8280	406 (4,9)	8212	410 (5,0)	0,98 [0,85;1,13]	0,98 [0,86;1,12]	-0,00 [-0,01;0,01]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
D1680C00003^d - ZP	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC				
Gesamtrate UE	772	620 (80,3)	734	587 (80,0)	1,02 [0,79;1,32]	1,00 [0,95;1,06]	0,00 ^e [-0,04;0,04]
Gesamtrate SUE	772	216 (28,0)	734	201 (27,4)	1,03 [0,82;1,29]	1,02 [0,87;1,20]	0,01 ^e [-0,04;0,05]
Studienabbruch aufgrund UE	772	31 (4,0)	734	32 (4,4)	0,92 [0,55;1,52]	0,92 [0,57;1,49]	0,00 ^e [-0,02;0,02]
<p>a: nicht adjustiert</p> <p>b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten</p> <p>c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten</p> <p>d: inklusive Hypoglykämien, ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse</p> <p>e: Behandlungseffekt = Zu bewertendes Arzneimittel-Vergleichstherapie; absolute Werte für Behandlungseffekt und das Konfidenzintervall, lokale Berechnung</p> <p>ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>							

Studie CV181057

In der Studie CV181057 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 24 Wochen inklusive/exklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis und bei 52 Wochen inklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis.

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.

Auch in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 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.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse 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				
Verringerte Lymphozytenanzahl ^d	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 ^d	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 ^e	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 ^e	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]
Überempfindlichkeitsreaktion ^e	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 ^d	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 ^e	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 ^e	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 ^{e,f}	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]
Auffälligkeiten der Nieren ^d	8280	483 (5,8)	8212	422 (5,1)	1,14 [1,00 ⁱ ;1,31]	1,14 [1,00 ⁱ ;1,29]	0,01 [-0,00 ^g ;0,01]
D1680C00003^c - ZP	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC				
Verringerte Lymphozytenanzahl ^d	772	3 (0,4)	734	4 (0,5)	0,71 [0,16;3,19]	0,71 [0,16;3,18]	0,00 [-0,01;0,01]
Verringerte Thrombozytenzahl ^d	772	8 (1,0)	734	8 (1,1)	0,95 [0,35;2,55]	0,95 [0,36;2,52]	0,00 [-0,01;0,01]
Schwerwiegende Infektion ^e	772	65 (8,4)	734	52 (7,1)	1,21 [0,82;1,76]	1,19 [0,84;1,69]	0,01 [-0,01;0,04]
Opportunistische Infektion ^e	772	2 (0,3)	734	3 (0,4)	0,63 [0,11;3,80]	0,63 [0,11;3,78]	0,00 [-0,01;0,00 ^h]
Überempfindlichkeitsreaktion ^e	772	10 (1,3)	734	6 (0,8)	1,59 [0,58;4,40]	1,58 [0,58;4,34]	0,01 [-0,01;0,02]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR ^b [95%-KI]
Auffälligkeiten der Leber ^d	772	1 (0,1)	734	3 (0,4)	0,32 [0,03;3,05]	0,32 [0,03;3,04]	0,00 [-0,01;0,00 ^h]
Knochenbrüche ^e	772	24 (3,1)	734	16 (2,2)	1,44 [0,76;2,73]	1,43 [0,76;2,66]	0,01 [-0,01;0,03]
Hautreaktionen ^e	772	27 (3,5)	734	28 (3,8)	0,91 [0,53;1,57]	0,92 [0,55;1,54]	0,00 [-0,02;0,02]
Pankreatitis ^e	772	1 (0,1)	734	1 (0,1)	0,95 [0,06;15,23]	0,95 [0,06;15,17]	0,00 [0,00 ^g ;0,00 ^h]
Auffälligkeiten der Nieren ^d	772	35 (4,5)	734	38 (5,2)	0,87 [0,54;1,39]	0,88 [0,56;1,37]	-0,01 [-0,03;0,02]

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 für Behandlungseffekt und das Konfidenzintervall, lokale Berechnung

c: Ohne adjustierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse

d: Ereignis aus CRF, Preferred Terms oder Labordaten

e: Ereignis aus CRF oder Preferred Terms

f: Adjudizierte definitive akute Pankreatitis trat bei 17 (0,2%) der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 9 (0,1%) der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,88 [0,84;4,21]), adjudizierte wahrscheinlich akute Pankreatitis trat bei 6 (<0,1%) der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 7 (<0,1%) der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,85 [0,29;2,53]), adjudizierte chronische Pankreatitis trat bei 2 (<0,1%) der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 6 (<0,1%) der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,33 [0,07;1,64]) und als unwahrscheinlich eingestufte Pankreatitis trat bei 9 (0,1%) der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 9 (0,1%) der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,99 [0,39;2,50]).

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

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

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

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

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.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse können keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Zielpopulation der Studie D1680C00003 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 Gastrointestinaltrakts	8280	1510 (18,2)	8212	1464 (17,8)	1,03 [0,95;1,11]	1,02 [0,96;1,09]	0,00 [-0,01;0,02]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	8280	1083 (13,1)	8212	1114 (13,6)	0,96 [0,88;1,05]	0,96 [0,89;1,04]	0,00 [-0,02;0,01]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8280	2486 (30,0)	8212	2453 (29,9)	1,01 [0,94;1,08]	1,01 [0,96;1,05]	0,00 [-0,01;0,02]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8280	870 (10,5)	8212	867 (10,6)	0,99 [0,90;1,10]	1,00 [0,91;1,09]	0,00 [-0,01;0,01]
Untersuchungen	8280	694 (8,4)	8212	735 (9,0)	0,93 [0,83;1,04]	0,94 [0,85;1,03]	-0,01 [-0,01;0,00 ^d]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8280	2470 (29,8)	8212	2484 (30,2)	0,98 [0,92;1,05]	0,99 [0,94;1,03]	0,00 [-0,02;0,01]
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	8280	1696 (20,5)	8212	1653 (20,1)	1,02 [0,95;1,10]	1,02 [0,96;1,08]	0,00 [-0,01;0,02]
Erkrankungen des Nervensystems	8280	1373 (16,6)	8212	1340 (16,3)	1,02 [0,94;1,11]	1,02 [0,95;1,09]	0,00 [-0,01;0,01]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR ^b [95%-KI]
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	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	772	39 (5,1)	734	38 (5,2)	0,97 [0,62;1,54]	0,98 [0,63;1,51]	-0,00 [-0,02;0,02]
Kardiale Erkrankungen	772	80 (10,4)	734	92 (12,5)	0,81 [0,59;1,11]	0,83 [0,62;1,10]	-0,02 [-0,05;0,01]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	772	26 (3,4)	734	23 (3,1)	1,08 [0,61;1,91]	1,07 [0,62;1,87]	0,00 [-0,02;0,02]
Augenerkrankungen	772	64 (8,3)	734	53 (7,2)	1,16 [0,80;1,70]	1,15 [0,81;1,63]	0,01 [-0,02;0,04]
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	772	139 (18,0)	734	134 (18,3)	0,98 [0,76;1,28]	0,99 [0,80;1,22]	-0,00 [-0,04;0,04]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	772	103 (13,3)	734	95 (12,9)	1,04 [0,77;1,40]	1,03 [0,79;1,34]	0,00 [-0,03;0,04]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	772	269 (34,8)	734	257 (35,0)	0,99 [0,80;1,23]	1,00 [0,87;1,14]	-0,00 [-0,05;0,05]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	772	83 (10,8)	734	78 (10,6)	1,01 [0,73;1,41]	1,01 [0,76;1,35]	0,00 [-0,03;0,03]
Untersuchungen	772	68 (8,8)	734	74 (10,1)	0,86 [0,61;1,22]	0,87 [0,64;1,20]	-0,01 [-0,04;0,02]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a		
	N / n (%)		N / n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR ^b [95%-KI]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	772	322 (41,7)	734	293 (39,9)	1,08 [0,88;1,32]	1,04 [0,93;1,18]	0,02 [-0,03;0,07]
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	772	189 (24,5)	734	165 (22,5)	1,12 [0,88;1,42]	1,09 [0,91;1,31]	0,02 [-0,02;0,06]
Erkrankungen des Nervensystems	772	135 (17,5)	734	125 (17,0)	1,03 [0,79;1,35]	1,03 [0,82;1,28]	0,00 [-0,03;0,04]
Psychiatrische Erkrankungen	772	35 (4,5)	734	30 (4,1)	1,11 [0,68;1,83]	1,11 [0,69;1,79]	0,00 [-0,02;0,02]
Nieren- und Harnwegserkrankungen	772	70 (9,1)	734	64 (8,7)	1,04 [0,73;1,49]	1,04 [0,75;1,44]	0,00 [-0,03;0,03]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	772	85 (11,0)	734	88 (12,0)	0,91 [0,66;1,25]	0,92 [0,69;1,22]	-0,01 [-0,04;0,02]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	772	84 (10,9)	734	76 (10,4)	1,06 [0,76;1,47]	1,05 [0,78;1,41]	0,01 [-0,03;0,04]
Gefäß-erkrankungen	772	83 (10,8)	734	87 (11,9)	0,90 [0,65;1,23]	0,91 [0,68;1,20]	-0,01 [-0,04;0,02]

a: nicht adjustiert; lokale Berechnung

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

c: Darstellung ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse und inklusive Hypoglykämien. Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class, die eine Häufigkeit >2% aufweisen.

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

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

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

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

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.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class ergeben sich in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen.

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

Die Studien CV181057 und D1680C00003 werden nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

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 CV181057 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.

Für alle Endpunkte der Studie CV181057 werden Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre)
- Alter (<75 Jahre / ≥75 Jahre) (Daten nicht verfügbar für die Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, Veränderung der täglichen Insulindosis und Gewichtsveränderung)
- Land (Kanada / Frankreich / Ungarn / Indien / Mexiko / Polen / Russland / Süd-Afrika / UK / USA)

Des Weiteren sind in der Studie CV181057 Subgruppen hinsichtlich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) präspezifiziert, die ebenfalls im Rahmen dieses Dokuments dargestellt werden:

- HbA1c-Ausgangswert (≤8% / >8%)
- Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung (≤1,5 Jahre / >1,5 - ≤3 Jahre / >3 - <5 Jahre / ≥5 - <10 Jahre / ≥10 Jahre)
- BMI Ausgangswert (<25 kg/m² / 25-30 kg/m² / ≥30 kg/m²)

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

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

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

Die Wahl der Altersgrenze entspricht den a priori definierten Altersgrenzen der Studien CV181057 und D1680C00003. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene und ältere Patienten dargestellt werden.

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

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

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

Da die hier betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe der Typ-2 Diabetiker, die Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigen, zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht sinnvoll.

In die Studie D1680C00003 wurden Patienten mit einem HbA1c $>6,5\%$ und $<12\%$ eingeschlossen. Die Subgruppenanalyse nach HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $>7,5\%$) dient der Beantwortung der Frage, ob es Unterschiede zwischen Patienten, die nicht in jedem Fall einer Therapieintensivierung bedürfen (HbA1c $\leq 7,5\%$) und solchen, die auf jeden Fall einer Therapieintensivierung bedürfen (HbA1c $>7,5\%$), gibt.

In der Studie CV181057 wurden Subgruppenanalysen für die geografische Region und den Metformin-Gebrauch zu Studienbeginn präspezifiziert. Subgruppenanalysen für den Gebrauch von Metformin zu Studienbeginn sind im Rahmen dieses Dossiers nicht sinnvoll, da alle Patienten mit Insulin und Metformin vorbehandelt wurden. Subgruppenanalysen nach der geografischen Region werden ebenfalls nicht dargestellt, da diese durch die Subgruppenanalyse der Länder abgedeckt ist.

Des Weiteren wurden in der Studie D1680C00003 Subgruppenanalysen für Patienten mit/ohne Niereninsuffizienz sowie für Patienten mit/ohne Gebrauch von ausgewählten Medikamenten gegen Herzinsuffizienz (Statine, ACE-Inhibitoren/ARBs und Aspirin) präspezifiziert. Subgruppenanalysen für Patienten mit/ohne Niereninsuffizienz sind im Rahmen dieses Dossiers 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 getrennt für Subgruppenkategorien dargestellt.

Die Studien CV181057 und D1680C00003 werden nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark 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	0,475	0,635	0,392	0,245	0,004**	0,119*	0,875	0,433	0,241	- ^b	0,922
<p>a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Modell (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm</p> <p>b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten</p> <p>* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)</p> <p>** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>											

Gesamtmortalität

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

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergeben sich für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 ein Beleg für Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert und ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
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	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
HbA1c-Ausgangswert							
≤7,5%	239	3 (1,3)	0,59	185	11 (5,9)	2,86	0,20 [0,05;0,65]
>7,5%	526	27 (5,1)	2,51	542	21 (3,9)	1,87	1,33 [0,76;2,38]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung							
Kardiovaskuläre Erkrankung	618	27 (4,4)	2,19	582	32 (5,5)	2,75	0,80 [0,48;1,33]
Multiple Risikofaktoren	154	4 (2,6)	1,09	152	1 (0,7)	0,28	3,97 [0,59;77,58]

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; ZP: Zielpopulation

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:

SP: Studienpopulation

ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

Gesamtmortalität

Die Studienpopulation zeigt für Patienten <65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥65 Jahre ist der

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

Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC hinsichtlich der Gesamtmortalität, für Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ ist dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Da jedoch der Gesamtschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweist, ist keine Änderung in der Bewertung der gesamten Zielpopulation nötig.

Bei getrennter Betrachtung der Patienten nach kardiovaskulärer Risikogruppe bei Randomisierung zeigt sich in der Zielpopulation weder für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung noch für Patienten mit multiplen Risikofaktoren ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität. Diese Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

4.3.1.3.2.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT

Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für kardiale Ereignisse (CV181057)

Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Land
CV181057				
24 Wochen ^b	0,979	- ^d	- ^d	1,000
24 Wochen ^c	0,979	- ^d	- ^d	1,000
52 Wochen ^c	0,968	0,972	- ^d	1,000
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten d: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine der Altersgruppen keine Ereignisse aufweist * Hinweis auf Effektmodifikation ($p < 0,2$) ** Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$)				

Kardiale Ereignisse

Bezüglich der kardialen Ereignisse ergibt sich in der Studie CV181057 kein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, Alter oder Land.

Tabelle 4-69: p-Werte der Interaktionstests für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Kombinierter Endpunkt^b											
D1680C00003 - SP	0,734	0,058*	0,673	0,581	0,862	0,072*	0,421	0,871	0,281	0,346	0,520
D1680C00003 - ZP	0,464	0,794	0,189*	0,026**	0,074*	0,090*	0,181*	0,714	0,241	- ^c	0,258
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	0,770	0,849	0,101*	0,112*	0,183*	0,209	0,901	0,032**	0,402	- ^c	0,616
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	0,356	0,285	0,654	0,348	0,068*	0,116*	0,189*	0,921	0,774	- ^c	0,425
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	0,870	0,741	0,632	0,401	0,601	0,923	0,565	0,478	- ^c	- ^c	- ^c

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

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%)	Kardiovaskuläre Risiko-gruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herz-insuffizienz	Medikamente gegen kardio-vaskuläre 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	0,511	0,211	0,658	0,161*	0,160*	0,120*	0,259	0,768	0,776	- ^c	0,667
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	0,767	0,585	0,585	0,367	0,674	0,987	0,635	0,464	- ^c	- ^c	0,529
<p>a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Modell (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm. b: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. c: Keine Darstellung eines p-Wertes möglich, 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 Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>											

Kombinierter Endpunkt

Die Studienpopulation zeigt Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Bezüglich des kombinierten Endpunktes gibt es in der Zielpopulation einen Beleg für Effektmodifikation durch die Variable Region, einen Hinweis auf Effektmodifikation gibt es durch das Alter (<75 / ≥75 Jahre), den HbA1c-Ausgangswert, die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung.

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.

Hinsichtlich des Endpunkts kardiovaskulärer Tod gibt es in der Zielpopulation einen Beleg für Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung und es ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch die Variablen Alter (<75 / ≥75 Jahre), Region und HbA1c-Ausgangswert.

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

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

Bezüglich des Endpunktes nicht tödlicher Myokardinfarkt finden sich in der Zielpopulation Hinweise auf Effektmodifikation durch die Variablen HbA1c-Ausgangswert, kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung.

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 den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall ergeben sich in der Zielpopulation keinerlei Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Alle Myokardinfarkte

Die Studienpopulation zeigt Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre), die vorhergehende Herzinsuffizienz und die ethnische Herkunft.

Bezüglich aller Myokardinfarkte gibt es in der Zielpopulation Hinweise auf Effektmodifikation durch die Variablen Region, kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und HbA1c-Ausgangswert.

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 den Endpunkt alle Schlaganfälle ergeben sich in der Zielpopulation keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- effekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^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	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
Alter							
<75 Jahre	731	46 (6,3)	3,12	697	60 (8,6)	4,29	0,72 [0;49;1,06]
≥75 Jahre	41	6 (14,6)	7,61	37	3 (8,1)	4,22	1,72 [0,45;8,16]
HbA1c- Ausgangswert							
≤7,5%	239	9 (3,8)	1,8	185	16 (8,6)	4,31	0,41 [0,18;0,92]
>7,5%	526	42 (8,0)	4,05	542	46 (8,5)	4,24	0,94 [0,62;1,43]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- effekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung							
Kardiovaskuläre Erkrankung	618	44 (7,1)	3,68	582	59 (10,1)	5,29	0,70 [0,47;1,02]
Multiple Risikofaktoren	154	8 (5,2)	2,25	152	4 (2,6)	1,13	1,99 [0,63;7,44]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzl. Risikofaktor	202	16 (7,9)	3,88	223	13 (5,8)	2,79	1,34 [0,65;2,85]
2 zusätzl. Risikofaktoren	478	28 (5,9)	2,94	418	41 (9,8)	4,99	0,59 [0,36;0,94]
3 zusätzl. Risikofaktoren	54	5 (9,3)	4,52	60	8 (13,3)	6,97	0,65 [0,20;1,96]
Region							
Nordamerika	180	10 (5,6)	2,85	177	18 (10,2)	5,31	0,52 [0,23;1,10]
Südamerika	100	9 (9,0)	4,62	115	3 (2,6)	1,29	3,84 [1,14;17,34]
Asien und Pazifik	34	1 (2,9)	1,53	22	0 (0,0)	0	nicht berechenbar
Europa	458	32 (7,0)	3,4	420	42 (10,0)	4,91	0,69 [0,43;1,09]
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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- effekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
Alter							
<75 Jahre	731	16 (2,2)	1,05	697	22 (3,2)	1,51	0,69 [0,36;1,31]
≥75 Jahre	41	4 (9,8)	4,95	37	1 (2,7)	1,35	3,54 [0,52;69,19]
Region							
Nordamerika	180	4 (2,2)	1,11	177	4 (2,3)	1,13	1,00 [0,24;4,24]
Südamerika	100	5 (5)	2,51	115	1 (0,9)	0,43	6,53 [1,05;125,10]
Asien und Pazifik	34	0 (0,0)	0	22	0 (0,0)	0	nicht berechenbar
Europa	458	11 (2,4)	1,13	420	18 (4,3)	2,02	0,56 [0,26;1,16]
HbA1c- Ausgangswert							
≤7,5%	239	3 (1,3)	0,59	185	6 (3,2)	1,56	0,37 [0,08;1,42]
>7,5%	526	16 (3,0)	1,49	542	16 (3,0)	1,42	1,04 [0,52;2,09]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	54	0 (0,0)	0	47	3 (6,4)	3,05	nicht berechenbar
≥5 - <10 Jahre	152	4 (2,6)	1,27	151	5 (3,3)	1,59	0,79 [0,19;2,97]
≥10 - <15 Jahre	215	2 (0,9)	0,45	202	8 (4,0)	1,89	0,23 [0,04;0,94]
≥15 - <20 Jahre	143	7 (4,9)	2,39	152	4 (2,6)	1,25	1,93 [0,58;7,38]
≥20 Jahre	208	7 (3,4)	1,61	182	3 (1,6)	0,81	2,02 [0,56;9,37]
Nicht tödlicher Myokardinfarkt							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	111 (2,8)	1,40	3941	102 (2,6)	1,30	1,07 [0,82;1,40]
≥65 Jahre	4290	129 (3,0)	1,52	4271	158 (3,7)	1,87	0,83 [0,65;1,04]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	1056	51 (4,8)	2,56	1049	43 (4,1)	2,17	1,19 [0,79;1,79]
Nein	7223	189 (2,6)	1,31	7162	217 (3,0)	1,52	0,87 [0,71;1,05]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- effekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
HbA1c- Ausgangswert							
≤7,5%	239	3 (1,3)	0,60	185	10 (5,4)	2,68	0,22 [0,05;0,72]
>7,5%	526	18 (3,4)	1,72	542	24 (4,4)	2,19	0,77 [0,41;1,41]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung							
Kardiovaskuläre Erkrankung	618	17 (2,8)	1,41	582	32 (5,5)	2,84	0,49 [0,27;0,88]
Multiple Risikofaktoren	154	4 (2,6)	1,11	152	2 (1,3)	0,56	1,96 [0,38;14,13]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzl. Risikofaktor	202	6 (3,0)	1,43	223	5 (2,2)	1,06	1,26 [0,38;4,39]
2 zusätzl. Risikofaktoren	478	11 (2,3)	1,15	418	24 (5,7)	2,89	0,39 [0,19;0,79]
3 zusätzl. Risikofaktoren	54	3 (5,6)	2,71	60	5 (8,3)	4,31	0,63 [0,13;2,57]
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]

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	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 Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln	11	0 (0,0)	0,00	11	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	18	0 (0,0)	0,00	33	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
multiethnisch	768	17 (2,2)	1,08	758	5 (0,7)	0,32	3,41 [1,35;10,36]
andere	68	2 (2,9)	1,43	70	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
Alle Myokardinfarkte							
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	3990	121 (3,0)	1,53	3941	109 (2,8)	1,39	1,09 [0,84;1,41]
≥65 Jahre	4290	144 (3,4)	1,69	4271	169 (4,0)	2,00	0,86 [0,69;1,08]
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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- effekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	HR [95%-KI]
Ethnische Herkunft							
weiß	6241	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 Hawaiiis 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
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
Region							
Nordamerika	180	7 (3,9)	1,99	177	12 (6,8)	3,53	0,53 [0,20;1,32]
Südamerika	100	3 (3,0)	1,53	115	1 (0,9)	0,43	3,53 [0,45;71,40]
Asien und Pazifik	34	1 (2,9)	1,53	22	0 (0,0)	0	nicht berechenbar
Europa	458	12 (2,6)	1,26	420	24 (5,7)	2,77	0,45 [0,22;0,89]
HbA1c- Ausgangswert							
≤7,5%	239	4 (1,7)	0,79	185	10 (5,4)	2,68	0,29 [0,08;0,88]
>7,5%	526	19 (3,6)	1,81	542	27 (5,0)	2,46	0,72 [0,40;1,29]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung							
Kardiovaskuläre Erkrankung	618	19 (3,1)	1,58	582	35 (6)	3,11	0,51 [0,28;0,87]
Multiple Risikofaktoren	154	4 (2,6)	1,11	152	2 (1,3)	0,56	1,96 [0,38;14,13]

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]
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 Hawaiiis 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			Behandlungs- effekt ^c
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
<p>a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt</p> <p>b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen</p> <p>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.</p> <p>d: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.</p> <p>e: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 1,00</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>							

Kombinierter Endpunkt

Bezüglich des Alters (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und der kardiovaskulären Risikogruppe bei Randomisierung ergeben sich für die Studienpopulation in keiner Subgruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts ergeben sich in der Zielpopulation für Patienten unter und über 75 Jahre keine statistisch signifikanten Effekte, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ergibt sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ ist dieser Vorteil statistisch nicht signifikant. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

Bei getrennter Betrachtung der Patienten nach kardiovaskulärer Erkrankung bei Randomisierung ergeben sich in der Zielpopulation sowohl für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung als auch für Patienten mit multiplen Risikofaktoren keine statistisch signifikanten Effekte, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ergibt sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit einem bzw. drei zusätzlichen Risikofaktoren zu Baseline ergeben sich keine statistisch signifikanten Effekte. Dieses Ergebnis ist medizinisch nicht plausibel, es wird hier von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen.

Für Patienten aus Südamerika ergibt sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Placebo+SOC, für Patienten aus Nordamerika und Europa gibt es keine statistisch signifikanten Effekte. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden. Da bei Patienten aus dem asiatischen und pazifischen Raum keine Ereignisse im Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Arm beobachtet wurden, kann das HR hier nicht berechnet werden.

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.

Hinsichtlich des Endpunkts kardiovaskulärer Tod ergeben sich in der Zielpopulation für Patienten unter und über 75 Jahre keine statistisch signifikanten Effekte, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Für Patienten aus Südamerika ergibt sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Placebo+SOC, für Patienten aus Nordamerika und Europa gibt es keine statistisch signifikanten Effekte. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden. Da bei Patienten aus dem asiatischen und pazifischen Raum keine Ereignisse im Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Arm beobachtet wurden, kann das HR hier nicht berechnet werden.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% und >7,5% ergeben sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikante Effekte, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Bei getrennter Betrachtung der Patienten nach Dauer der Diabeteserkrankung ergibt sich in der Zielpopulation für Patienten mit einer Erkrankungsdauer von ≥10 - <15 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für die anderen Patienten ergibt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden. Für Patienten mit einer Erkrankungsdauer <5 Jahre wurde im Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Arm kein Ereignis beobachtet, deshalb ist hier die Berechnung des HR nicht möglich.

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.

Hinsichtlich des Endpunkts kardiovaskulärer Tod ergibt sich in der Zielpopulation für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≤7,5% ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit HbA1c-Ausgangswert

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

>7,5% ist dieser Vorteil statistisch nicht signifikant. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

Bei getrennter Betrachtung der Patienten nach kardiovaskulärer Risikogruppe bei Randomisierung ergibt sich in der Zielpopulation für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit multiplen Risikofaktoren zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung ergibt sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit einem bzw. drei zusätzlichen Risikofaktoren zu Baseline ergeben sich keine statistisch signifikanten Effekte. Dieses Ergebnis ist medizinisch nicht plausibel, es wird hier von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen.

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.

Hinsichtlich des Endpunkts alle Myokardinfarkte ergibt sich in der Zielpopulation für Patienten aus Europa ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten aus Nordamerika und Südamerika gibt es keine statistisch signifikanten Effekte. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden. Da bei Patienten aus dem asiatischen und pazifischen Raum keine Ereignisse im Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Arm beobachtet wurden, kann das HR hier nicht berechnet werden.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ergibt sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ ist dieser Vorteil statistisch nicht signifikant. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

Bei getrennter Betrachtung der Patienten nach kardiovaskulärer Risikogruppe bei Randomisierung ergibt sich in der Zielpopulation für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit multiplen Risikofaktoren zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

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 für die Studienpopulation 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 – RCT**

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (CV181057)

Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...					
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Land	HbA1c- Ausgangs- wert (≤8% / >8%) ^d	Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung ^d	BMI Ausgangs- wert (<25 / 25- 30/≥30kg/m ²) ^d
CV181057 – LOCF						
24 Wochen ^b	0,233	0,832	0,1642*	0,0610*	0,0553*	0,3409
24 Wochen ^c	0,352	0,914	0,0909*	- ^d		
52 Wochen ^c	0,041**	0,913	0,0041**	- ^d		
<p>a: Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten d: Die Analyse für die im Protokoll präspezifizierten Subgruppen HbA1c-Ausgangswert, Dauer der Diabeteserkrankung und BMI-Ausgangswert wird nur für die in dem Studienprotokoll primäre Analysepopulation durchgeführt. Diese Population entspricht den Daten inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten. * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; LOCF: Last observation carried forward</p>						

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

In Hinblick auf den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle ergibt sich bei der LOCF-Analyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und das Land nach 52 Wochen. Durch das Land ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikation nach 24 Wochen inklusive/exklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis. Ebenso ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert und die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung für Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		Behandlungsunterschied
	N	MW ^a (SE)	N	MW ^a (SE)	MWD (SE) [95%-KI]
CV181057 - LOCF nach 52 Wochen^b					
Geschlecht					
Männlich	53	-0,56 (0,126)	34	-0,57 (0,157)	0,00 (0,201) [-0,39;0,40]
Weiblich	81	-0,77 (0,102)	38	-0,22 (0,148)	-0,55 (0,180) [-0,90;-0,19]
CV181057 - LOCF nach 24 Wochen^c					
Land					
Kanada	14	-0,90 (0,212)	9	-0,17 (0,264)	-0,72 (0,338) [-1,39;-0,06]
Frankreich	3	-0,96 (0,460)	1	-2,66 (0,793)	1,70 (0,914) [-0,10;3,50]
Ungarn	24	-0,96 (0,164)	9	-0,50 (0,265)	-0,46 (0,309) [-1,07;0,15]
Indien	9	-0,04 (0,264)	3	0,47 (0,457)	-0,51 (0,529) [-1,55;0,53]
Mexiko	25	-1,06 (0,159)	13	-0,29 (0,220)	-0,78 (0,272) [-1,31;-0,24]
Polen	10	-0,40 (0,250)	5	-0,34 (0,354)	-0,06 (0,434) [-0,92;0,79]
Russland	21	-0,53 (0,173)	20	-0,48 (0,178)	-0,05 (0,247) [-0,54;0,43]
Südafrika	15	-0,51 (0,205)	7	-0,69 (0,299)	0,19 (0,362) [-0,53;0,90]
UK	3	-0,49 (0,458)	2	-0,44 (0,560)	-0,05 (0,724) [-1,48;1,38]
USA	10	-1,11 (0,250)	3	-0,60 (0,457)	-0,51 (0,521) [-1,54;0,52]

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		Behandlungsunterschied
	N	MW ^a (SE)	N	MW ^a (SE)	MWD (SE) [95%-KI]
CV181057 - LOCF nach 24 Wochen^b					
HbA1c-Ausgangswert					
≤8%	49	-0,68 (0,122)	22	0,01 (0,182)	-0,69 (0,219) [-1,12;-0,26]
>8%	85	-0,79 (0,093)	50	-0,61 (0,121)	-0,18 (0,152) [-0,48;0,12]
Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung					
≥1,5 Jahre	5	-0,21 (0,365)	1	-0,52 (0,818)	0,31 (0,896) [-1,46;2,08]
>1,5 - ≤3 Jahre	7	-0,54 (0,309)	2	-1,28 (0,580)	0,74 (0,658) [-0,56;2,03]
>3 - <5 Jahre	10	-0,50 (0,259)	4	-1,21 (0,408)	0,72 (0,483) [-0,24;1,67]
≥5 - <10 Jahre	39	-0,72 (0,133)	16	-0,30 (0,204)	-0,42 (0,244) [-0,90;0,06]
≥10 Jahre	73	-0,86 (0,096)	49	-0,35 (0,117)	-0,52 (0,151) [-0,81;-0,22]
Land					
Kanada	14	-0,93 (0,216)	9	-0,26 (0,270)	-0,67 (0,346) [-1,35;0,01]
Frankreich	3	-0,92 (0,471)	1	-2,62 (0,811)	1,70 (0,935) [-0,14;3,54]
Ungarn	24	-0,98 (0,168)	9	-0,35 (0,271)	-0,64 (0,317) [-1,26;-0,01]
Indien	9	-0,05 (0,271)	3	-0,05 (0,468)	0,00 (0,541) [-1,07;1,06]
Mexiko	25	-1,03 (0,162)	13	-0,28 (0,225)	-0,75 (0,279) [-1,30;-0,20]
Polen	10	-0,42 (0,256)	5	-0,40 (0,362)	-0,02 (0,444) [-0,90;0,85]
Russland	21	-0,50 (0,177)	20	-0,68 (0,182)	0,18 (0,253) [-0,32;0,68]
Südafrika	15	-0,66 (0,210)	7	-0,69 (0,306)	0,03 (0,371) [-0,71;0,76]
UK	3	-0,41 (0,468)	2	-0,73 (0,573)	0,31 (0,741) [-1,15;1,77]
USA	10	-1,20 (0,256)	3	-0,60 (0,467)	-0,61 (0,533) [-1,66;0,45]

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		Behandlungsunterschied
	N	MW ^a (SE)	N	MW ^a (SE)	MWD (SE) [95%-KI]
CV181057 - LOCF nach 52 Wochen^b					
Land					
Kanada	14	-1,04 (0,232)	9	-0,29 (0,290)	-0,75 (0,371) [-1,48;-0,02]
Frankreich	3	-0,27 (0,505)	1	0,43 (0,871)	-0,70 (1,004) [-2,68;1,28]
Ungarn	24	-0,84 (0,180)	9	-0,93 (0,291)	0,10 (0,340) [-0,57;0,77]
Indien	9	0,16 (0,290)	3	-1,63 (0,502)	1,80 (0,581) [0,65;2,94]
Mexiko	25	-0,92 (0,174)	13	-0,21 (0,242)	-0,72 (0,299) [-1,31;-0,13]
Polen	10	-0,40 (0,275)	5	-0,13 (0,389)	-0,26 (0,476) [-1,20;0,68]
Russland	21	-0,41 (0,190)	20	-0,42 (0,196)	0,01 (0,272) [-0,52;0,55]
Südafrika	15	-0,39 (0,225)	7	-0,22 (0,329)	-0,17 (0,398) [-0,96;0,61]
UK	3	-0,91 (0,503)	2	0,65 (0,615)	-1,56 (0,796) [-3,13;0,01]
USA	10	-1,42 (0,275)	3	-0,06 (0,502)	-1,36 (0,572) [-2,49;-0,23]
a: Adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert, Berechnung durch eine ANCOVA mit Ausgangswert, Behandlungsarm, Land und Behandlungsarm*Land als Einflussvariablen					
b: Daten inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten					
c: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten					
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler					

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Hinsichtlich des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle aus der Studie CV181057 ergibt sich bei Betrachtung der LOCF-Analyse nach 52 Wochen (inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten) für Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin, für Männer zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

Bei der LOCF-Analyse nach 24 Wochen (exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten) ergeben sich für Patienten, die in Kanada und Mexiko behandelt wurden, statistisch signifikante Vorteile zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin. Für

Patienten, die in den anderen Ländern behandelt wurden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte. Darüber hinaus zeigen Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 8\%$ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 8\%$ ist dieser Effekt nicht statistisch signifikant. Daher ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant. Bezüglich der Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung gibt es einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bei Patienten, deren Diabetesdauer bei Randomisierung mindestens 10 Jahre betrug, zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin. Alle anderen Ausprägungen der Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigen keine statistisch signifikanten Effekte, daher ist von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen.

Bei der LOCF-Analyse nach 24 Wochen (inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten), ergeben sich für Patienten, die in Ungarn und Mexiko behandelt wurden, statistisch signifikante Vorteile zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin. Für Patienten, die in den anderen Ländern behandelt wurden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Bei der LOCF-Analyse nach 52 Wochen (inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten), ergeben sich für Patienten, die in Mexiko und den USA behandelt wurden, statistisch signifikante Vorteile zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin. Für Patienten, die in den anderen Ländern behandelt wurden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Da bei allen hier dargestellten Subgruppenanalysen nach Ländern in einigen Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde, in anderen aber nicht, kann dies nicht als Vorliegen eines Subgruppeneffekts interpretiert werden.

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

Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Ge- schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Alter (<75/ ≥75 Jahre)	Region	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7,5% / >7,5%)	Kardio- vaskuläre Risiko- gruppe bei Randomi- sierung	Anzahl der Risiko- faktoren bei Randomi- sierung	Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), Repeated-Measures											
D1680C00003 - SP											
52 Wochen	0,2170	0,9053	0,3979	0,0296**	- ^c	- ^c	0,0259**	0,4648	0,6469	- ^b	- ^b
104 Wochen	0,2426	0,5991	0,7089	0,0351**	- ^c	- ^c	0,2698	0,0568*	0,6585	- ^b	- ^b
Behandlungs- ende	0,0558*	0,3353	0,8255	0,0200**	- ^c	- ^c	0,1933*	0,0644*	0,2511	- ^b	- ^b
D1680C00003 - ZP											
52 Wochen	0,6034	0,1285*	- ^b	0,4543	0,3541	- ^b	0,3979	0,9396	0,7655	0,0012**	- ^b
104 Wochen	0,8553	0,0108**	- ^b	0,1833*	0,9998	- ^b	0,9154	0,0782*	0,8979	0,3084	- ^b
Behandlungs- ende	0,3402	0,2601	- ^b	0,1250*	0,4550	- ^b	0,7085	0,0958*	0,8648	0,0003**	- ^b
<p>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 Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p>											

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

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Ge- schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65/ ≥65 Jahre)	Alter (<75/ ≥75 Jahre)	Region	HbA1c- Ausgangs- wert (≤7,5% / >7,5%)	Kardio- vaskuläre Risiko- gruppe bei Randomi- sierung	Anzahl der Risiko- faktoren bei Randomi- sierung	Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
SP: Studienpopulation											
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe											

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 Zielpopulation der Studie D1680C00003 gibt es einen Beleg für Effektmodifikation durch die Variablen Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen (jeweils nach 12 Monaten und zu Behandlungsende) und Alter (<65 / ≥65 Jahre; nach 24 Monaten). Hinweise auf Effektmodifikationen gibt es durch die Variablen Alter (<65 / ≥65 Jahre; nach 12 Monaten), Region (jeweils nach 24 Monaten und zu Behandlungsende), und durch die Variable Dauer der Diabeteserkrankung (nach 24 Monaten und zu Behandlungsende).

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

Tabelle 4-74: 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]

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

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			Behandlungsunterschied
	N	MW ^a	SE	N	MW ^a	SE	MWD (SE) [95%-KI]
Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1529	-0,25	0,078	1443	0,06	0,078	-0,31 (0,042) [-0,40;-0,23]
≥5 - <10 Jahre	1444	-0,32	0,069	1423	0,08	0,068	-0,40 (0,044) [-0,48;-0,31]
≥10 - <15 Jahre	1294	-	-	1249	-	-	-
≥15 - <20 Jahre	766	-0,34	0,066	770	-0,02	0,067	-0,32 (0,057) [-0,43;-0,20]
≥20 Jahre	1091	-0,37	0,049	1032	-0,12	0,050	-0,26 (0,048) [-0,35;-0,16]

a: bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation
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.

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated-Measures) (D1680C00003 Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs-unterschied Mittelwert (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)	
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+Placebo+SOC			
52 Wochen							
Alter							
<65 Jahre	459 8,54 (1,425)	399 8,12 (1,491)	-0,41 (0,073)	442 8,56 (1,379)	389 8,50 (1,481)	-0,04 (0,072)	-0,37 (0,092) [-0,56;-0,19]
≥65 Jahre	306 7,93 (1,128)	268 7,56 (1,131)	-0,41 (0,067)	285 8,17 (1,132)	240 8,07 (1,299)	-0,09 (0,072)	-0,33 (0,093) [-0,51;-0,14]
Medikamente gegen kardio- vaskuläre Erkran- kungen							
Ja	759 8,29 (1,343)	662 7,89 (1,387)	-0,41 (0,051)	722 8,41 (1,299)	625 8,33 (1,431)	-0,07 (0,051)	-0,35 (0,066) [-0,48;-0,22]
Nein	6 8,83 (1,811)	5 8,34 (0,873)	-0,20 (1,138)	5 8,22 (1,802)	4 8,93 (0,750)	0,73 (1,806)	-0,93 (2,403) [-6,22;4,36]
104 Wochen							
Alter							
<65 Jahre	459 8,54 (1,425)	365 8,08 (1,539)	-0,38 (0,075)	442 8,56 (1,379)	349 8,43 (1,660)	-0,07 (0,074)	-0,31 (0,095) [-0,50;-0,13]
≥65 Jahre	306 7,93 (1,128)	244 7,66 (1,235)	-0,29 (0,069)	285 8,17 (1,132)	216 8,14 (1,346)	-0,02 (0,074)	-0,28 (0,095) [-0,46;-0,09]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs-unterschied Mittelwert (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	176 8,00 (1,200)	124 7,94 (1,427)	-0,00 (0,118)	176 8,06 (1,170)	118 8,02 (1,232)	0,15 (0,114)	-0,15 (0,143) [-0,43;0,13]
Südamerika	100 8,62 (1,456)	83 8,27 (1,731)	-0,24 (0,171)	114 8,72 (1,320)	99 8,67 (1,848)	0,00 (0,162)	-0,24 (0,226) [-0,69;0,20]
Asien und Pazifik	33 8,67 (1,536)	31 7,67 (0,924)	-1,48 (0,446)	22 8,67 (1,189)	21 8,68 (1,912)	-0,33 (0,398)	-1,15 (0,373) [-1,89;-0,41]
Europa	456 8,31 (1,341)	371 7,84 (1,397)	-0,42 (0,061)	415 8,45 (1,326)	327 8,30 (1,514)	-0,14 (0,064)	-0,28 (0,083) [-0,44;-0,12]
Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	54 8,08 (1,205)	44 7,77 (1,559)	-0,30 (0,208)	47 8,36 (1,148)	38 8,12 (1,721)	-0,14 (0,230)	-0,16 (0,294) [-0,74;0,42]
≥5 - <10 Jahre	151 8,36 (1,324)	122 7,74 (1,442)	-0,57 (0,127)	150 8,47 (1,392)	118 8,51 (1,817)	0,07 (0,125)	-0,65 (0,167) [-0,97;-0,32]
≥10 - <15 Jahre	214 8,28 (1,448)	169 7,99 (1,476)	-0,26 (0,099)	199 8,63 (1,395)	159 8,39 (1,395)	-0,12 (0,099)	-0,14 (0,132) [-0,40;0,12]
≥15 - <20 Jahre	140 8,43 (1,439)	111 8,08 (1,494)	-0,26 (0,119)	150 8,23 (1,183)	109 8,09 (1,324)	-0,13 (0,123)	-0,13 (0,152) [-0,43;0,17]
≥20 Jahre	206 8,22 (1,220)	163 7,88 (1,318)	-0,34 (0,095)	181 8,25 (1,216)	141 8,31 (1,590)	0,01 (0,099)	-0,35 (0,125) [-0,60;-0,10]
Behandlungsende							
Region							
Nordamerika	176 8,00 (1,200)	132 7,91 (1,443)	0,00 (0,116)	176 8,06 (1,170)	121 8,03 (1,407)	0,16 (0,114)	-0,16 (0,141) [-0,44;0,12]
Südamerika	100 8,62 (1,456)	81 8,38 (1,853)	-0,17 (0,172)	114 8,72 (1,320)	98 8,70 (1,832)	0,01 (0,162)	-0,18 (0,227) [-0,63;0,26]
Asien und Pazifik	33 8,67 (1,536)	31 7,72 (1,004)	-1,43 (0,446)	22 8,67 (1,189)	20 8,75 (1,933)	-0,22 (0,399)	-1,21 (0,375) [-1,95;-0,47]

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze[®] 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)(Komboglyze[®] 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs-unterschied Mittelwert (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)	
Europa	456 8,31 (1,341)	368 7,89 (1,391)	-0,38 (0,061)	415 8,45 (1,326)	316 8,36 (1,521)	-0,09 (0,065)	-0,29 (0,083) [-0,46;-0,13]
Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	54 8,08 (1,205)	44 7,91 (1,527)	-0,16 (0,208)	47 8,36 (1,148)	37 8,22 (1,624)	-0,08 (0,231)	-0,08 (0,295) [-0,67;0,50]
≥5 - <10 Jahre	151 8,36 (1,324)	122 7,81 (1,415)	-0,51 (0,127)	150 8,47 (1,392)	116 8,53 (1,860)	0,07 (0,126)	-0,58 (0,167) [-0,91;-0,25]
≥10 - <15 Jahre	214 8,28 (1,448)	173 8,06 (1,568)	-0,19 (0,099)	199 8,63 (1,395)	157 8,42 (1,438)	-0,09 (0,100)	-0,10 (0,131) [-0,36;0,16]
≥15 - <20 Jahre	140 8,43 (1,439)	109 8,04 (1,491)	-0,29 (0,119)	150 8,23 (1,183)	107 8,16 (1,330)	-0,10 (0,123)	-0,19 (0,153) [-0,49;0,11]
≥20 Jahre	206 8,22 (1,220)	164 7,88 (1,342)	-0,33 (0,094)	181 8,25 (1,216)	138 8,36 (1,662)	0,10 (0,099)	-0,42 (0,126) [-0,67;-0,17]
Medikamente gegen kardio- vaskuläre Erkran- kungen							
Ja	759 8,29 (1,343)	608 7,96 (1,458)	-0,29 (0,052)	722 8,41 (1,299)	552 8,35 (1,568)	-0,02 (0,053)	-0,27 (0,068) [-0,40;-0,13]
Nein	6 8,83 (1,811)	4 6,53 (1,484)	-1,83 (1,188)	5 8,22 (1,802)	3 10,27 (3,557)	2,23 (2,001)	-4,06 (2,567) [-9,71;1,59]
a: adjustierter Mittelwert HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe							

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

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Zielpopulation

52 Wochen

Für die Variable Alter (<65 Jahre / \geq 65 Jahre) zeigt sich in der Studienpopulation in allen Subgruppen ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Behandlungsvorteil bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Für Patienten, die Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen einnehmen, gibt es in der Studienpopulation einen statistisch signifikanten jedoch klinisch nicht relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Für die andere Subgruppenausprägung zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, daher ist von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen.

104 Wochen

Für die Variable Alter (<65 Jahre / \geq 65 Jahre) zeigt sich in der Studienpopulation in allen Subgruppen ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Behandlungsvorteil bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Für die Region zeigt sich in der Studienpopulation sowohl für Patienten aus Asien und Pazifik als auch für Patienten aus Europa ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, jedoch ist dieser Behandlungsunterschied für Patienten aus Europa nicht klinisch relevant. Für die andere Subgruppenausprägung zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, daher ist von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen.

Hinsichtlich der Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigen in der Studienpopulation Patienten, die \geq 5 - <10 Jahre oder \geq 20 Jahre bei Randomisierung an Diabetes erkrankt waren, einen statistisch signifikanten jedoch nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Für alle anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Da alle Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist diese quantitative Interaktion als nicht fazitrelevant einzustufen.

Behandlungsende

Für die Region zeigt sich in der Studienpopulation sowohl für Patienten aus Asien und Pazifik als auch für Patienten aus Europa ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, jedoch ist dieser Behandlungsunterschied für Patienten aus Europa nicht klinisch relevant. Für die andere Subgruppenausprägung zeigt sich

kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, daher ist von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen.

Bezüglich der Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigt sich in der Studienpopulation jeweils für die Kategorien ≥ 5 - < 10 Jahre und ≥ 20 Jahre ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Alle anderen Effektschätzer zeigen in die gleiche Richtung, sind jedoch nicht statistisch signifikant. Diese quantitative Interaktion ist damit nicht fazitrelevant.

Bei Patienten, die Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen, gibt es in der Studienpopulation einen statistisch signifikanten jedoch nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Für die andere Kategorie dieser Subgruppe zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (CV181057)

Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 / ≥ 75 Jahre)	Land
CV181057				
24 Wochen ^b	0,506	0,063*	- ^c	0,997
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist * Hinweis auf Effektmodifikation ($p < 0,2$) ** Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$)				

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle ergibt sich für die Studie CV181057 ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Variable Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
CV181057 - nach 24 Wochen^b					
Alter					
<65 Jahre	103	23 (22,3)	59	16 (27,1)	0,77 [0,37;1,62]
≥65 Jahre	33	1 (3,0)	14	4 (28,6)	0,08 [0,01;0,78]
a: lokale Berechnung des OR, nicht-adjustiert					
b: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten					
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus der Studie CV181057 nach 24 Wochen (einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten) ergibt sich für Patienten ≥65 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin, für Patienten <65 Jahre ist dieser Vorteil statistisch nicht signifikant. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

4.3.1.3.2.3.2 Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4-78: p-Werte der Interaktionstests für Hypoglykämien (CV181057)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Land
Patientenberichtete Hypoglykämien				
CV181057				
24 Wochen ^b	0,919	0,117*	0,976	0,931
24 Wochen ^c	0,641	0,113*	0,975	0,939
52 Wochen ^c	0,984	0,247	0,974	0,964
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien				
CV181057				
24 Wochen ^b	0,999	0,999	- ^e	1,000
24 Wochen ^c	0,972	0,973	- ^e	1,000
52 Wochen ^c	0,973	0,978	- ^e	1,000

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Land
Schwere Hypoglykämien^d				
CV181057				
24 Wochen ^b	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e
24 Wochen ^c	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e
52 Wochen ^c	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten d: Definiert als CRF-Eintrag, Erforderlichkeit von medizinischer Hilfe e: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)				

Patientenberichtete Hypoglykämien

Für die Endpunkte patientenberichtete Hypoglykämien gibt es Hinweise auf Effektmodifikation durch die Variable Alter (<65 / ≥65 Jahre) nach 24 Wochen inklusive / exklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis.

Bestätigte Hypoglykämien / schwere Hypoglykämien

Für die bestätigten Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien ergeben sich keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation durch die Variablen Geschlecht, Alter oder Land zu allen betrachteten Zeitpunkten.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)

Studie	Insulin+Metformin+ Saxagliptin		Insulin+Metformin+ Placebo		Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
CV181057 - 24 Wochen^b					
Alter					
<65 Jahre	103	11 (10,7)	59	11 (18,6)	0,52 [0,21;1,29]
≥ 65 Jahre	33	7 (21,2)	14	1 (7,1)	3,50 [0,39;31,54]

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
CV181057 - 24 Wochen^c					
Alter					
<65 Jahre	103	12 (11,7)	59	12 (20,3)	0,52 [0,22;1,24]
≥ 65 Jahre	33	7 (21,2)	14	1 (7,1)	3,50 [0,39;31,54]
a: lokale Berechnung des OR, nicht-adjustiert					
b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten					
c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten					
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Patientenberichtete Hypoglykämien

Weder für Patienten, die jünger als 65 Jahre alt sind, noch für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt sowohl für die Betrachtung inklusive als auch exklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis. Es wird von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Tabelle 4-80: 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	0,925	0,126*	0,967	0,724	0,964	0,212	0,441	0,039**	0,711	0,972	0,434
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											
52 Wochen	0,139*	0,076*	0,339	0,736	0,195*	0,580	0,720	0,680	0,806	- ^b	0,257
104 Wochen	0,097*	0,230	0,750	0,515	0,755	0,616	0,940	0,751	0,944	- ^b	0,166*
Behandlungsende	0,113*	0,202	0,822	0,626	0,779	0,488	0,944	0,507	0,450	- ^b	0,191*

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (<7,5% / ≥7,5%)	Kardiovaskuläre Risiko-Gruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabetes-erkrankung 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	0,098*	0,697	0,767	0,841	0,792	0,485	0,243	0,833	0,389	- ^b	0,949
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	0,914	0,074*	0,675	0,630	0,770	0,380	0,510	0,054*	0,197*	0,972	0,395
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	0,775	0,141*	0,978	0,341	0,557	0,288	0,500	0,352	0,210	- ^b	0,586
<p>a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation</p>											

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

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (<7,5% / ≥7,5%)	Kardiovaskuläre Risiko-Gruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe											

Patientenberichtete Hypoglykämien

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

Für die patientenberichteten Hypoglykämien gibt es in der Zielpopulation einen Beleg für Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre).

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Die Studienpopulation zeigt zu allen drei Beobachtungszeitpunkten Belege für Effektmodifikationen durch das Geschlecht und den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$). Des Weiteren ergibt sich zu Woche 104 ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung. Zu Behandlungsende liegen Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung und die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung vor.

Nach 52 Wochen gibt es in der Zielpopulation einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die Variablen Geschlecht, Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) und HbA1c-Ausgangswert. Nach 104 Wochen gibt es einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht und die ethnische Herkunft. Zu Behandlungsende gibt es einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht und die ethnische Herkunft.

Schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien gibt es in der Studienpopulation einen Beleg für Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und es zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (< 75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) und den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Bei den schweren Hypoglykämien gibt es in der Zielpopulation für das Geschlecht einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Leichte Hypoglykämien

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

In der Zielpopulation gibt es Hinweise auf Effektmodifikation durch die Variablen Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre), Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung und vorhergehende Herzinsuffizienz.

Andere Hypoglykämien

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die vorhergehende Herzinsuffizienz.

Bezüglich anderer Hypoglykämien ergibt sich in der Zielpopulation ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
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	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	463	130 (28,1)	448	108 (24,1)	1,23 [0,91;1,65]
≥65 Jahre	309	98 (31,7)	286	100 (35,0)	0,86 [0,61;1,22]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	54	19 (35,2)	47	6 (12,8)	3,71 [1,33;10,32]
≥5 - <10 Jahre	152	33 (21,7)	151	39 (25,8)	0,80 [0,47;1,35]
≥10 - <15 Jahre	215	64 (29,8)	202	47 (23,3)	1,40 [0,90;2,17]
≥15 - <20 Jahre	143	44 (30,8)	152	55 (36,2)	0,78 [0,48;1,27]
≥20 Jahre	208	68 (32,7)	182	61 (33,5)	0,96 [0,63;1,47]
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien					
D1680C00003 - SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
52 Wochen					
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					
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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
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]
Behandlungsende					
Geschlecht					
männlich	5512	488 (8,9)	5525	368 (6,7)	1,36 [1,18;1,57]
weiblich	2768	215 (7,8)	2687	210 (7,8)	0,99 [0,81;1,21]
HbA1c- Ausgangswert					
≤7,5%	3854	315 (8,2)	3802	220 (5,8)	1,45 [1,21;1,73]
>7,5%	4275	377 (8,8)	4268	354 (8,3)	1,07 [0,92;1,24]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	2437	184 (7,6)	2358	151 (6,4)	1,19 [0,95;1,49]
2 zusätzliche Risikofaktoren	4699	427 (9,1)	4641	360 (7,8)	1,19 [1,03;1,38]
3 zusätzliche Risikofaktoren	619	63 (10,2)	706	39 (5,5)	1,94 [1,28;2,93]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	1975	56 (2,8)	1941	41 (2,1)	1,35 [0,90;2,03]
≥5 - <10 Jahre	1957	119 (6,1)	1968	91 (4,6)	1,34 [1,01;1,77]
≥10 - <15 Jahre	1764	160 (9,1)	1736	110 (6,3)	1,47 [1,15;1,90]
≥15 - <20 Jahre	1027	123 (12,0)	1084	135 (12,5)	0,96 [0,74;1,24]
≥20 Jahre	1547	245 (15,8)	1478	200 (13,5)	1,20 [0,98;1,47]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
52 Wochen					
Geschlecht					
männlich	535	67 (12,5)	506	57 (11,3)	1,13 [0,77;1,64]
weiblich	237	20 (8,4)	228	28 (12,3)	0,66 [0,36;1,21]
Alter					
<65 Jahre	463	51 (11,0)	448	40 (8,9)	1,26 [0,82;1,95]
≥65 Jahre	309	36 (11,7)	286	45 (15,7)	0,71 [0,44;1,13]
HbA1c- Ausgangswert					
<7,5%	260	38 (14,6)	211	25 (11,8)	1,27 [0,74;2,19]
≥7,5%	505	49 (9,7)	516	60 (11,6)	0,82 [0,55;1,22]
104 Wochen					
Geschlecht					
männlich	535	90 (16,8)	506	70 (13,8)	1,26 [0,90;1,77]
weiblich	237	27 (11,4)	228	34 (14,9)	0,73 [0,43;1,26]
Ethnische Herkunft					
weiß	643	96 (14,9)	603	90 (14,9)	1,00 [0,73;1,37]
schwarz oder afro- amerikanisch	15	2 (13,3)	21	7 (33,3)	0,31 [0,05;1,76]
asiatisch	53	10 (18,9)	35	3 (8,6)	2,48 [0,63;9,75]
Ureinwohner Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0	0 (0,0)	3	0 (0,0)	nicht berechenbar
multiethnisch	55	9 (16,4)	68	4 (5,9)	3,13 [0,91;10,79]
andere	5	0 (0,0)	4	0 (0,0)	nicht berechenbar
Behandlungsende					
Geschlecht					
männlich	535	95 (17,8)	506	71 (14,0)	1,32 [0,95;1,85]
weiblich	237	29 (12,2)	228	34 (14,9)	0,80 [0,47;1,36]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Ethnische Herkunft					
weiß	643	103 (16,0)	603	91 (15,1)	1,07 [0,79;1,46]
schwarz oder afro- amerikanisch	15	2 (13,3)	21	7 (33,3)	0,31 [0,05;1,76]
asiatisch	53	10 (18,9)	35	3 (8,6)	2,48 [0,63;9,75]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0	0 (0,0)	3	0 (0,0)	nicht berechenbar
multiethnisch	55	9 (16,4)	68	4 (5,9)	3,13 [0,91;10,79]
andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	nicht berechenbar
Schwere Hypoglykämien					
D1680C00003 - SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<75 Jahre	7111	133 (1,9)	7051	119 (1,7)	1,11 [0,87;1,42]
≥75 Jahre	1169	45 (3,8)	1161	25 (2,2)	1,82 [1,11;2,99]
HbA1c- Ausgangswert					
≤7,5%	3854	80 (2,1)	3802	54 (1,4)	1,47 [1,04;2,08]
>7,5%	4275	95 (2,2)	4268	90 (2,1)	1,06 [0,79;1,41]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	6494	138 (2,1)	6465	128 (2,0)	1,07 [0,84;1,37]
Multiple Risikofaktoren	1786	40 (2,2)	1747	16 (0,9)	2,48 [1,38;4,44]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	535	18 (3,4)	506	9 (1,8)	1,92 [0,86;4,32]
weiblich	237	5 (2,1)	228	8 (3,5)	0,59 [0,19;1,84]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
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	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	463	123 (26,6)	448	100 (22,3)	1,26 [0,93;1,70]
≥65 Jahre	309	90 (29,1)	286	95 (33,2)	0,83 [0,58;1,17]
Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	54	18 (33,3)	47	6 (12,8)	3,42 [1,22;9,54]
≥5 - <10 Jahre	152	31 (20,4)	151	36 (23,8)	0,82 [0,48;1,41]
≥10 - <15 Jahre	215	60 (27,9)	202	43 (21,3)	1,43 [0,91;2,24]
≥15 - <20 Jahre	143	41 (28,7)	152	50 (32,9)	0,82 [0,50;1,35]
≥20 Jahre	208	63 (30,3)	182	60 (33,0)	0,88 [0,58;1,36]
Vorhergehende Herzinsuffizienz					
ja	54	15 (27,8)	83	15 (18,1)	1,74 [0,77;3,95]
nein	718	198 (27,6)	651	180 (27,6)	1,00 [0,79;1,26]
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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	463	12 (2,6)	448	5 (1,1)	2,36 [0,82;6,75]
≥65 Jahre	309	9 (2,9)	286	10 (3,5)	0,83 [0,33;2,07]

a: lokale Berechnung des OR für die Zielpopulation, nicht-adjustiert
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

Patientenberichtete Hypoglykämien

In der Studienpopulation zeigt sich für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien gibt es in der Zielpopulation weder für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, noch für die ältere Patientengruppe statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung < 5 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für die anderen Kategorien sind die Effekte statistisch nicht signifikant. Daher wird jeweils von einer nicht fazitrelevanten Interaktion ausgegangen.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Für die Studienpopulation ergibt sich zu allen Betrachtungszeitpunkten für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für weibliche Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich zu allen Betrachtungszeitpunkten für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich zu Woche 104 und zu Behandlungsende für Patienten mit zwei oder drei zusätzlichen Risikofaktoren ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Behandlungsende für Patienten mit einer 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.

Hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien können in der Zielpopulation für alle betrachteten Subgruppen zu allen Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede beobachtet werden. Die Effektmodifikationen werden jeweils als nicht fazitrelevant eingestuft.

Schwere Hypoglykämien

Für Patienten ≥ 75 Jahre ergibt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten < 75 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit multiplen Risikofaktoren ergibt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der schweren Hypoglykämien zeigen sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für Frauen oder Männer. Daher wird hier von einer nicht fazitrelevanten Interaktion ausgegangen.

Leichte Hypoglykämien

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bei getrennter Betrachtung der Patienten nach Alter (> 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) zeigt sich in der Zielpopulation für den Endpunkt leichte Hypoglykämien kein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied. Daher wird die Interaktion als nicht fazitrelevant eingestuft. Hinsichtlich des Endpunktes leichte Hypoglykämien gibt es bei Patienten mit einer geringen Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung (<5 Jahre) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Alle anderen Subgruppen der Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Da jedoch der Gesamtschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweist, ist keine Änderung in der Bewertung der gesamten Zielpopulation nötig. Für die getrennte Betrachtung der Patienten nach vorhergehender Herzinsuffizienz ergeben sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen, sodass die Interaktion nicht fazitrelevant ist.

Andere Hypoglykämien

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Es ergeben sich in der Studienpopulation sowohl für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz als auch für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich anderer Hypoglykämien zeigen sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen. Die Interaktion wird als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (CV181057)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥ 65 Jahre)	Alter (<75 / ≥ 75 Jahre)	Land
Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben				
CV181057				
24 Wochen ^b	0,990	0,973	- ^d	1,000
24 Wochen ^c	0,990	0,973	- ^d	1,000
52 Wochen ^c	0,207	0,517	- ^d	1,000

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Land
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten d: 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				

Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Bezüglich des Endpunktes gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien ergeben sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikation durch Geschlecht, Alter oder Land.

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

Tabelle 4-83: 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 Randomisierung	Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung	Vorher-gehende Herz-insuffizienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkrankungen	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										
52 Wochen	0,733	0,823	0,869	0,643	0,693	0,558	0,817	0,060*	- ^b	0,802
104 Wochen	0,768	0,910	0,492	0,602	0,101*	0,875	0,298	0,579	0,594	0,954
Behandlungs-ende	0,921	0,671	0,974	0,978	0,870	0,298	0,459	0,682	0,950	0,918
LOCF	0,897	0,697	0,975	0,962	0,931	0,519	0,677	0,368	0,901	1,000
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm										
b: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine der Gruppen keine Ereignisse 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										

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

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...									
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	Kardio- vaskuläre Risiko- gruppe bei Randomi- sierung	Anzahl der Risiko- faktoren bei Randomi- sierung	Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffizienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrank- ungen	Ethnische Herkunft
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:										
SP: Studienpopulation										
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe										

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).

Bezüglich des Endpunktes gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien zeigt sich in der Zielpopulation nach 52 Wochen ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Variable vorhergehende Herzinsuffizienz. Nach 104 Wochen ergibt sich durch die Variable kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung ein Hinweis auf Effektmodifikation. Zu Behandlungsende und bei Verwendung der LOCF-Methodik ergeben sich keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

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

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Region					
Nordamerika	969	119 (12,3)	998	92 (9,2)	1,38 [1,03;1,84]
Lateinamerika	727	102 (14,0)	751	67 (8,9)	1,67 [1,20;2,31]
Asien / Pazifik	436	52 (11,9)	443	35 (7,9)	1,58 [1,01;2,48]
Europa	1664	214 (12,9)	1565	92 (5,9)	2,36 [1,83;3,05]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Vorhergehende Herzinsuffizienz					
ja	33	1 (3,0)	48	6 (12,5)	0,22 [0,03;1,91]
nein	423	28 (6,6)	420	15 (3,6)	1,91 [1,01;3,64]
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]

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

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	326	25 (7,7)	323	15 (4,6)	1,71 [0,88;3,30]
Multiple Risikofaktoren	77	2 (2,6)	94	6 (6,4)	0,39 [0,08;2,00]
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]
a: Lokale Berechnung des OR für die Zielpopulation, nicht-adjustiert HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe					

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.

Zielpopulation

Hinsichtlich des Endpunktes Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben, zeigt sich in der Zielpopulation nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz zuungunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für die Patientengruppe ohne vorhergehende Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da jedoch der Gesamtschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweist, ist keine Änderung in der Bewertung der gesamten Zielpopulation nötig.

Für den Endpunkt Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben, können in der Zielpopulation nach 104 Wochen weder für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bei Randomisierung noch für Patienten mit multiplen Risikofaktoren bei Randomisierung zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Die Interaktion wird als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.4 Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für Veränderung der täglichen Insulindosis (CV181057)

Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...		
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Land
CV181057 - LOCF			
24 Wochen ^b	1,00 ^c	0,27 ^c	0,1048*
52 Wochen ^b	0,69 ^c	0,56 ^c	0,1114*
a: Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit jeweiligem Interaktionsterm b: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Berechnung des p-Werts nicht-adjustiert; lokale Berechnung * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) ANCOVA: Kovarianzanalyse; LOCF: Last observation carried forward			

Veränderung der täglichen Insulindosis

Für den Endpunkt Veränderung der täglichen Insulindosis finden sich bei der LOCF-Analyse keine Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht oder Alter. Nach 24 Wochen und 52 Wochen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Land bei Betrachtung von Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		Behandlungsunterschied
	N	MW ^a (SE)	N	MW ^a (SE)	MWD (SE) [95%-KI]
CV181057 - LOCF nach 24 Wochen^b					
Land					
Kanada	14	1,27 (2,182)	9	-3,80 (2,748)	5,07 (3,433) [-1,70;11,85]
Frankreich	3	5,43 (4,648)	1	7,68 (8,038)	-2,25 (9,260) [-20,51;16,02]
Ungarn	24	1,87 (1,638)	9	10,72 (2,675)	-8,85 (3,138) [-15,04;-2,66] SMD^c: -1,08 [-1,89;-0,26]
Indien	9	-2,31 (2,677)	3	8,85 (4,641)	-11,16 (5,368) [-21,75;-0,57] SMD^c: -1,28 [-2,73;0,17]
Mexiko	25	0,37 (1,633)	14	4,00 (2,147)	-3,63 (2,682) [-8,92;1,66]
Polen	11	1,56 (2,442)	5	1,09 (3,590)	0,47 (4,328) [-8,07;9,00]
Russland	21	3,88 (1,789)	20	5,28 (1,822)	-1,40 (2,506) [-6,35;3,54]
Südafrika	15	-0,45 (2,097)	7	4,03 (3,065)	-4,48 (3,672) [-11,73;2,76]
UK	3	8,15 (4,719)	2	0,84 (5,677)	7,32 (7,346) [-7,17;21,81]
USA	9	-0,01 (2,682)	3	-0,35 (4,672)	0,34 (5,361) [-10,24;10,91]
CV181057 - LOCF nach 52 Wochen^b					
Land					
Kanada	14	3,75 (3,397)	9	-3,28 (4,278)	7,03 (5,345) [-3,51;17,57]
Frankreich	3	10,16 (7,236)	1	6,86 (12,514)	3,31 (14,416) [-25,13;31,75]
Ungarn	24	3,72 (2,550)	9	19,46 (4,164)	-15,74 (4,886) [-25,38;-6,11] SMD^c [95%-KI]: -1,23 [-2,06;-0,40]
Indien	9	-1,66 (4,168)	3	5,66 (7,225)	-7,32 (8,357) [-23,81;9,17]

Studie	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		Behandlungsunterschied
	N	MW ^a (SE)	N	MW ^a (SE)	MWD (SE) [95%-KI]
Mexiko	25	5,09 (2,542)	14	7,70 (3,343)	-2,61 (4,175) [-10,84;5,63]
Polen	11	5,97 (3,803)	5	1,94 (5,588)	4,04 (6,739) [-9,26;17,33]
Russland	21	7,85 (2,786)	20	7,15 (2,836)	0,70 (3,901) [-6,99;8,40]
Südafrika	15	5,06 (3,265)	7	3,66 (4,771)	1,41 (5,717) [-9,87;12,68]
UK	3	21,82 (7,347)	2	9,41 (8,838)	12,41 (11,436) [-10,15;34,97]
USA	9	-0,12 (4,176)	3	-1,60 (7,274)	1,48 (8,346) [-14,98;17,95]

a: adjustierte Änderung der täglichen Insulindosis im Vergleich zum Ausgangswert
b: Daten inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten
c: lokale Berechnung
KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Veränderung der täglichen Insulindosis

Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung der täglichen Insulindosis zeigt sich in der LOCF-Analyse nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe für Patienten, die in Ungarn und Indien behandelt wurden. Der Behandlungsunterschied für Patienten, die in Ungarn behandelt wurden, ist klinisch relevant. Nach 52 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied für Patienten, die in Ungarn behandelt wurden. Bei der Interpretation ist die geringe Patientenzahl in den einzelnen Gruppen zu beachten. Eine fazitrelevante Effektmodifikation kann auf Grundlage dieser Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden.

4.3.1.3.2.5 Stationäre Behandlungen – RCT

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

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für stationäre Behandlungen (D1680C00003)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Ge-schlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (<7,5% / ≥7,5%)	Kardio-vaskuläre Risiko-gruppe bei Randomi-sierung	Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomi-sierung	Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomi-sierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkrank-ungen	Ethnische Herkunft
Zeit bis zur ersten stationäre 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	0,385	0,871	0,178*	0,989	0,859	- ^c	0,266	0,209	0,308	- ^c	0,569
Zeit bis zur ersten stationäre 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	0,862	0,545	- ^c	0,492	- ^c	- ^c	0,260	0,192*	- ^c	- ^c	- ^c
Zeit bis zur ersten stationäre 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	0,053*	0,230	0,542	0,820	0,832	0,860	0,138*	0,824	0,278	- ^c	0,395
Zeit bis zur ersten stationäre 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	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c

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

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Ge- schlecht (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- erkrank- ung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrank- ungen	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	0,431	0,023**	0,467	0,412	0,089*	0,864	0,065*	0,913	0,483	0,971	0,977
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	0,432	0,116*	0,454	0,448	0,649	0,523	0,974	0,642	0,013**	- ^b	0,999
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	0,409	0,078*	0,519	0,002**	0,475	0,686	0,050*	0,551	0,499	- ^b	0,542
<p>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 Behandlungen pro Patient und pro Ereignis wurde eine ANOVA mit jeweiligem Interaktionsterm verwendet.</p> <p>b: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine der Gruppen keine Patienten aufweist</p> <p>c: Keine Darstellung eines p-Wertes, da keine Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm in einer der Gruppen auftreten</p> <p>* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)</p>											

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Ge- schlecht (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- erkrank- ung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrank- ungen	Ethnische Herkunft
<p>** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)</p> <p>ANOVA: Varianzanalyse; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>											

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).

Bezüglich der stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich in der Zielpopulation ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Variable Alter (<75 Jahre / ≥ 75 Jahre).

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 ($\leq 7,5\%$ / $>7,5\%$) und die ethnische Herkunft.

Bei der stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris zeigt die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung in der Zielpopulation einen Hinweis auf Effektmodifikation.

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.

Bezüglich der stationären Behandlungen aufgrund koronarer Revaskularisation ergibt sich in der Zielpopulation ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht und die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung.

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.

Anzahl an hospitalisierten Patienten

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

Hinsichtlich der Anzahl an hospitalisierten Patienten ergibt sich in der Zielpopulation ein Beleg für Effektmodifikation durch das Alter (<65 / ≥ 65 Jahre). Ein Hinweis auf Effektmodifikation gibt es durch den HbA1c-Ausgangswert und die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung.

Dauer der stationären Behandlung pro Patient

Für die Studienpopulation ergeben sich keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Bezüglich der Dauer der stationären Behandlung pro Patient gibt es in der Zielpopulation einen Beleg für Effektmodifikation durch die Variable vorhergehende Herzinsuffizienz. Einen Hinweis auf Effektmodifikation gibt es durch das Alter (<65 / ≥65 Jahre).

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.

Bezüglich der Dauer der stationären Behandlung pro Ereignis gibt es in der Zielpopulation einen Beleg für Effektmodifikation durch die Region und Hinweise auf Effektmodifikation für das Alter (<65 / ≥65 Jahre) und die Anzahl an Risikofaktoren bei Randomisierung.

Tabelle 4-88: 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 von Herzinsuffizienz							
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
Alter							
<75 Jahre	731	23 (3,1)	1,55	697	17 (2,4)	1,18	1,31 [0,70;2,48]
≥75 Jahre	41	5 (12,2)	6,53	37	1 (2,7)	1,37	5,05 [0,81;96,72]
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]

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]
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 Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln	11	0 (0,0)	0,00	11	0 (0,0)	0,00	Nicht berechenbar
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
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	54	1 (1,9)	0,90	47	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
≥5 - <10 Jahre	152	3 (2,0)	0,96	151	1 (0,7)	0,32	2,77 [0,36;56,06]
≥10 - <15 Jahre	215	4 (1,9)	0,92	202	4 (2,0)	0,95	0,92 [0,22;3,88]
≥15 - <20 Jahre	143	2 (1,4)	0,70	152	3 (2,0)	0,96	0,73 [0,10;4,38]
≥20 Jahre	208	4 (1,9)	0,95	182	0 (0,0)	0,00	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]

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]
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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
Geschlecht							
männlich	535	44 (8,2)	4,25	506	39 (7,7)	3,89	1,09 [0,71;1,68]
weiblich	237	6 (2,5)	1,22	228	14 (6,1)	3,00	0,40 [0,14;0,99]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzl. Risikofaktor	202	17 (8,4)	4,20	223	11 (4,9)	2,38	1,67 [0,79;3,67]
2 zusätzl. Risikofaktoren	478	24 (5,0)	2,55	418	33 (7,9)	4,00	0,64 [0,37;1,07]
3 zusätzl. Risikofaktoren	54	6 (11,1)	5,60	60	8 (13,3)	7,02	0,82 [0,27;2,35]
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: 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; ZP: Zielpopulation

Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
 SP: Studienpopulation
 ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz

Hinsichtlich der stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich in der Zielpopulation Studie D1680C00003 weder für Patienten unter als auch für Patienten über 75 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

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 $\leq 7,5\%$ und für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ zeigt sich in der Studienpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

Die Studienpopulation zeigt für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung <5 Jahre bei Randomisierung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt zeigen sich keine

statistisch signifikante Effekte. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation ergibt sich für schwarze oder afroamerikanische und asiatische Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Da die beiden statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede in die gleiche Richtung zeigen und bei den anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vorliegen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung ergeben sich in der Zielpopulation für die Kategorien ≥ 5 - <10 Jahre, ≥ 10 - <15 Jahre und ≥ 15 - <20 Jahre keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Kategorien <5 Jahre und ≥ 20 Jahre ist die Berechnung des HR nicht möglich, da in der Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Gruppe keine Ereignisse auftraten. Auch hier ist von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen.

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.

Hinsichtlich der stationären Behandlungen aufgrund koronarer Revaskularisation ergibt sich in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 für Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Männer ergibt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Eine fazitrelevante Effektmodifikation kann auf Grundlage dieser Subgruppenanalyse nicht abgeleitet werden. Bei der getrennten Betrachtung nach Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung ergeben sich für die einzelnen Kategorien keine statistisch signifikanten Effekte und somit keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Hypoglykämie

Für Patienten aus der Region Lateinamerika zeigt sich in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Regionen zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt für Patienten mit einer Diabeteserkrankung von ≥ 15 - <20 Jahre bei Randomisierung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen sind die

Behandlungsunterschiede jeweils nicht statistisch signifikant (sofern das HR berechenbar ist). Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Anteil an hospitalisierten Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	463	155 (33,5)	448	121 (27,0)	1,36 [1,02;1,81]
≥65 Jahre	309	98 (31,7)	286	104 (36,4)	0,81 [0,58;1,14]
HbA1c-Ausgangswert					
<7,5%	260	72 (27,7)	211	67 (31,8)	0,82 [0,55;1,22]
≥7,5%	505	179 (35,4)	516	158 (30,6)	1,24 [0,96;1,62]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzl. Risikofaktor	202	63 (31,2)	223	48 (21,5)	1,65 [1,07;2,56]
2 zusätzl. Risikofaktoren	478	160 (33,5)	418	140 (33,5)	1,00 [0,76;1,32]
3 zusätzl. Risikofaktoren	54	20 (37,0)	60	28 (46,7)	0,67 [0,32;1,42]
a: lokale Berechnung des OR für die Zielpopulation, nicht-adjustiert					
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation					
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:					
SP: Studienpopulation					
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe					

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.

Bezüglich des Endpunktes Anzahl an hospitalisierten Patienten gibt es in der Zielpopulation für Patienten, die jünger als 65 Jahre alt sind, einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, zeigen hingegen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Deshalb wird hier von einer nicht fazitrelevanten Interaktion ausgegangen.

Für die Subgruppen des HbA1c-Ausgangswertes gibt es in der Zielpopulation hinsichtlich der Anzahl an hospitalisierten Patienten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Die Interaktion ist damit nicht fazitrelevant.

Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor bei Randomisierung zeigen in der Zielpopulation bezüglich der Anzahl an hospitalisierten Patienten einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Da die Patienten mit zwei oder drei zusätzlichen Risikofaktoren keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, ist die Interaktion nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Dauer der stationären Behandlungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungsunterschied ^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 Patient							
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	155	149	19,5 (32,50)	121	116	12,3 (13,42)	7,2 (2,940) [1,44;12,96] SMD [95%-KI]: 0,28 [0,03;0,52]
≥65 Jahre	98	92	14,1 (19,77)	104	100	17,1 (20,48)	-3,0 (2,906) [-8,69;2,69]
Vorhergehende Herzinsuffizienz							
Ja	24	24	24,6 (31,27)	39	38	13,6 (16,33)	11,0 (6,911) [-2,55;24,55]
Nein	229	217	16,6 (28,02)	186	178	14,7 (17,39)	1,9 (2,306) [-2,62;6,42]
Dauer der stationären Behandlung pro Ereignis							
D1680C00003 - SP	Saxagliptin+SOC			Placebo+SOC			

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]
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	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
Alter							
<65 Jahre	320	284	10,2 (19,23)	246	224	6,4 (7,17)	3,8 (1,238) [1,37;6,23] SMD [95%-KI]: 0,25 [0,07;0,43]
≥65 Jahre	199	178	7,3 (9,75)	243	219	7,8 (8,16)	-0,5 (0,916) [-2,29;1,29]
Region							
Nordamerika	124	114	5,4 (8,98)	147	139	6,5 (6,79)	-1,10 (1,019) [-3,10;0,90]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungsunterschied ^a
	N ^b	N ^c	Dauer (Tage) MW (SD)	N ^b	N ^c	Dauer (Tage) MW (SD)	MWD (SE) [95%-KI]
Südamerika	30	25	9,4 (8,21)	42	33	11,6 (14,52)	-2,20 (3,014) [-8,11;3,71]
Asien- und Pazifik	13	13	12,1 (19,09)	19	19	2,8 (0,92)	9,30 (5,299) [-1,09;19,69]
Europa	352	310	10,3 (18,45)	281	252	7,2 (6,92)	3,1 (1,135) [0,88;5,32] SMD [95%-KI]: 0,21 [0,05;0,38]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzl. Risikofaktor	116	109	8,8 (12,87)	107	98	7,2 (10,65)	1,6 (1,636) [-1,61;4,81]
2 zusätzl. Risikofaktoren	334	299	8,3 (11,69)	275	246	7,1 (6,56)	1,2 (0,795) [-0,36;2,76]
3 zusätzl. Risikofaktoren	44	40	10,2 (18,66)	85	78	6,5 (7,13)	3,7 (3,059) [-2,30;9,70]
<p>a: lokale Berechnung; nicht adjustiert</p> <p>b: Gesamtzahl an Patienten</p> <p>c: Anzahl an Patienten, auf der die Berechnung der Dauer basiert</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>							

Dauer der stationären Behandlung pro Patient

Für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, gibt es in der Zielpopulation einen statistisch signifikanten jedoch nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied hinsichtlich der Dauer der stationären Behandlung pro Patient zuungunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Diese Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Bezüglich der vorhergehenden Herzinsuffizienz können in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede gezeigt werden, die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

Dauer der stationären Behandlung pro Ereignis

Hinsichtlich der Region zeigt sich in der Studienpopulation 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 in der Studienpopulation 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.

Für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, gibt es in der Zielpopulation einen statistisch signifikanten jedoch nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied hinsichtlich der Dauer der stationären Behandlung pro Ereignis zuungunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

Patienten, die in der Region Europa behandelt werden, zeigen in der Zielpopulation einen statistisch signifikanten jedoch nicht klinisch relevanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Für die anderen dargestellten Regionen kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden. Aus diesem Grund liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Hinsichtlich der Subgruppenanalyse der Anzahl an Risikofaktoren bei Randomisierung können in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede gezeigt werden. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

4.3.1.3.2.6 Weitere Folgekomplikationen – RCT

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

Tabelle 4-91: 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	0,310	0,695	- ^b	0,104*	- ^b	- ^b	0,231	0,522	0,686	- ^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	0,062*	0,256	- ^b	0,876	0,771	- ^b	0,156*	0,830	- ^b	- ^b	0,668
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	0,752	0,806	0,800	0,288	0,237	0,657	0,898	0,058*	0,831	- ^b	0,829
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	0,796	0,966	0,260	0,376	0,011**	0,228	0,476	0,586	0,252	- ^b	0,989

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

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Ge- schlecht (männ- lich / 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- erkrank- ung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrank- ungen	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	0,816	- ^b	- ^b	- ^b	0,163*	0,928	0,717	0,889	- ^b	- ^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
Behandlungs- ende	0,1843*	0,8553	- ^c	0,0129**	0,3704	0,9816	0,3272	0,0037**	0,8695	- ^c	0,0286**
D1680C00003 - ZP											
52 Wochen	0,3572	0,1398*	0,7204	0,0771*	0,3807	0,4434	0,3334	0,9916	0,6122	0,6721	0,1670*
104 Wochen	0,2510	0,5391	0,8277	0,2027	0,6112	0,2249	0,6342	0,3991	0,4438	0,4591	0,3085
Behandlungs- ende	0,1203*	0,4165	0,7697	0,1704*	0,7885	0,1677*	0,7611	0,3566	0,9042	0,4680	0,3247

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Ge- schlecht (männ- lich / 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- erkrank- ung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrank- ungen	Ethnische Herkunft
Anteil an Patienten mit erheblicher Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert											
D1680C00003 - SP											
Normo- zu Mikro- albuminurie	0,245	0,006**	0,341	0,086*	0,079*	0,513	0,424	0,311	0,543	0,407	0,674
52 Wochen	0,471	0,347	0,765	0,091*	0,070*	0,675	0,669	0,670	0,502	0,059*	0,915
104 Wochen	0,681	0,387	0,794	0,209	0,196*	0,818	0,875	0,453	0,677	0,337	0,819
Behandlungsende											
Normo- zu Makro- albuminurie											
52 Wochen	0,914	0,299	0,676	0,203	0,918	0,375	0,164*	0,992	0,266	- ^d	0,982
104 Wochen	0,187*	0,237	0,180*	0,115*	0,916	0,895	0,907	0,885	0,618	0,572	0,740
Behandlungsende	0,819	0,372	0,135*	0,053*	0,255	0,349	0,535	0,834	0,822	0,969	0,525
Mikro- zu Normo- albuminurie											
52 Wochen	0,591	0,102*	0,795	0,250	0,089*	0,191*	0,703	0,875	0,797	0,283	0,602
104 Wochen	0,439	0,376	0,274	0,296	0,710	0,689	0,209	0,032**	0,598	0,572	0,328
Behandlungsende	0,473	0,212	0,248	0,253	0,660	0,565	0,202	0,438	0,944	0,635	0,122*

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Ge- schlecht (männ- lich / 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- erkrank- ung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrank- ungen	Ethnische Herkunft
Mikro- zu Makro- albuminurie											
52 Wochen	0,292	0,138*	0,330	0,928	0,090*	0,010**	0,417	0,416	0,352	0,265	0,735
104 Wochen	0,744	0,225	0,972	0,254	0,094*	0,495	0,590	0,658	0,605	0,148*	0,512
Behandlungsende	0,898	0,246	0,448	0,418	0,029**	0,918	0,936	0,414	0,803	0,230	0,327
Makro- zu Normo- albuminurie											
52 Wochen	0,375	0,880	0,217	0,782	0,325	0,723	0,235	0,587	0,600	- ^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 Mikro- albuminurie											
52 Wochen	0,853	0,878	0,577	0,276	0,790	0,573	0,216	0,291	0,582	0,830	0,969
104 Wochen	0,711	0,523	0,621	0,595	0,757	0,282	0,717	0,158*	0,260	0,970	0,787
Behandlungsende	0,746	0,117*	0,802	0,831	0,927	0,226	0,899	0,777	0,381	0,970	0,725

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...											
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (<7,5% / ≥7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft	
D1680C00003 - ZP												
Normo- zu Mikroalbuminurie												
52 Wochen	0,509	0,887	0,590	0,131*	0,404	0,579	0,253	0,151*	0,758	- ^d	0,858	
104 Wochen	0,679	0,892	0,368	0,521	0,996	0,876	0,312	0,835	0,571	- ^d	0,945	
Behandlungsende	0,098*	0,432	0,352	0,684	0,550	0,088*	0,662	0,455	0,291	- ^d	0,965	
Normo- zu Makroalbuminurie												
52 Wochen	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	
104 Wochen	0,973	- ^d	- ^d	1,000	0,957	- ^d	1,000	1,000	- ^d	- ^d	- ^d	
Behandlungsende	0,998	- ^d	- ^d	1,000	- ^d	- ^d	1,000	1,000	- ^d	- ^d	- ^d	
Mikro- zu Normoalbuminurie												
52 Wochen	0,669	0,795	0,972	0,339	0,720	0,578	0,973	0,739	0,511	0,975	0,761	
104 Wochen	0,998	0,735	0,967	0,776	0,927	0,764	0,543	0,706	0,874	0,977	0,995	
Behandlungsende	0,466	0,526	0,976	0,685	0,509	0,433	0,212	0,942	0,292	0,973	0,956	
Mikro- zu Makroalbuminurie												
52 Wochen	0,671	0,591	0,763	0,665	0,723	0,573	0,994	0,995	0,972	0,977	0,998	
104 Wochen	0,194*	0,305	0,237	0,456	0,463	0,466	0,978	0,850	0,967	0,973	0,715	
Behandlungsende	0,044**	0,155*	0,971	0,452	0,892	0,388	0,830	0,830	0,649	0,975	0,316	

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

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Ge- schlecht (männ- lich / 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- erkrank- ung bei Randomi- sierung	Vorher- gehende Herz- insuffi- zienz	Medika- mente gegen kardio- vaskuläre Erkrank- ungen	Ethnische Herkunft
Makro- zu Normo- albuminurie											
52 Wochen	0,977	0,243	- ^d	1,000	0,969	0,347	0,947	0,998	- ^d	- ^e	- ^d
104 Wochen	- ^d	0,957	- ^d	1,000	- ^d	0,971	0,996	1,000	- ^d	- ^e	- ^d
Behandlungsende	- ^d	0,681	- ^d	1,000	0,972	0,415	0,998	1,000	- ^d	- ^e	- ^d
Makro- zu Mikro- albuminurie											
52 Wochen	0,954	0,962	0,895	0,733	0,608	0,853	0,996	0,806	0,477	- ^e	0,942
104 Wochen	0,551	0,260	0,954	0,761	0,129*	0,301	0,874	0,709	0,366	- ^e	0,930
Behandlungsende	0,620	0,166*	0,942	0,622	0,565	0,936	0,620	0,457	0,314	- ^e	0,893

a: Interaktionstest anhand eines Cox Proportional Hazards Modell (Likelihood Ratio Test) mit jeweiligem Interaktionsterm für die Endpunkte Amputation, Peripheren Revaskularisation, Symptomatisches renales Ereignis, Chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation und Laserbehandlung der Netzhaut. 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

Normoalbuminurie: Albuminurie <3,4 mg/mmol

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

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

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (<7,5% / ≥7,5%)	Kardiovaskuläre Risiko- gruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risiko- faktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herz- insuffizienz	Medikamente gegen kardio- vaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
Makroalbuminurie: Albuminurie >33,9 mg/mmol Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe											

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.

Hinweise auf Effektmodifikation für den Endpunkt Amputation liegen in der Zielpopulation durch die Variable Region vor.

Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation

Für die Studienpopulation zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht und die ethnische Herkunft.

Bezüglich der peripheren Revaskularisation ergeben sich in der Zielpopulation Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht und die Anzahl an Risikofaktoren bei Randomisierung.

Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis

Die Studienpopulation zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre).

Bei den symptomatischen renalen Ereignissen ergibt sich in der Zielpopulation ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung.

Zeit bis zur ersten chronischen Dialyse und / oder Nierentransplantation

Für die Studienpopulation zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Region und den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Ein Beleg für Effektmodifikation zeigt sich in der Zielpopulation durch den HbA1c-Ausgangswert bei dem Endpunkt chronische Dialyse und / oder Nierentransplantation.

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.

Bezüglich der Laserbehandlung der Netzhaut liegt in der Zielpopulation ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert vor.

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.

Einen Hinweis auf Effektmodifikation gibt es in der Zielpopulation nach 52 Wochen durch die Variablen Alter (<65 / ≥65 Jahre), Region und ethnische Herkunft. Zu Behandlungsende gibt es einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht, die Region und die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Veränderung von Normo- zu Mikroalbuminurie

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 52 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Region und den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%). Zu Woche 104 ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Region, HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Zu Behandlungsende zeigt sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%).

Bezüglich der Veränderung von Normo- zu Mikroalbuminurie zeigt sich in der Zielpopulation nach 52 Wochen ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Region und die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung und zu Behandlungsende durch das Geschlecht und die Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Veränderung von Normo- zu Makroalbuminurie

Für die Studienpopulation zeigt sich zu Woche 52 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung. Zu Woche 104 zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht, das Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre) und die Region. Des Weiteren ergeben sich zu Behandlungsende Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<75 Jahre bzw. ≥75 Jahre) und die Region.

Für die Veränderung von Normo- zu Makroalbuminurie ergeben sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

Veränderung von Mikro- zu Normoalbuminurie

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 104 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung.

Für die Studienpopulation ergeben sich zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre), den HbA1c-Ausgangswert (≤7,5% / >7,5%) und die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung. Des Weiteren zeigt sich zu Behandlungsende ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die ethnische Herkunft.

Für die Veränderung von Mikro- zu Normoalbuminurie ergeben sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 52 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und zu Behandlungsende einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Des Weiteren ergeben sich für die Studienpopulation zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) und den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$). Zu Woche 104 zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen.

Bezüglich der Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie ergibt sich in der Zielpopulation ein Beleg für Effektmodifikation durch das Geschlecht bei Behandlungsende und es ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht nach 104 Wochen und durch das Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) bei Behandlungsende.

Veränderung von Makro- zu Normoalbuminurie

Für die Studienpopulation zeigt sich zu Woche 104 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und zu Behandlungsende ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

Für die Veränderung von Makro- zu Normoalbuminurie ergeben sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests.

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).

Bezüglich der Änderung von Makro- zu Mikroalbuminurie ergibt sich in der Zielpopulation durch den HbA1c-Ausgangswert nach 104 Wochen und durch das Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) bei Behandlungsende ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für weitere Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c HR [95%-KI]
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
Region							
Nordamerika	180	1 (0,6)	0,28	177	2 (1,1)	0,57	0,48 [0,02;5,07]
Südamerika	100	1 (1,0)	0,50	115	3 (2,6)	1,30	0,44 [0,02;3,45]
Asien und Pazifik	34	1 (2,9)	1,56	22	0 (0,0)	0,00	nicht berechenbar
Europa	458	11 (2,4)	1,16	420	2 (0,5)	0,23	5,15 [1,38;33,29]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c HR [95%-KI]
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
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]
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
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+Placebo+SOC			
Geschlecht							
männlich	535	8 (1,5)	0,74	506	1 (0,2)	0,10	7,61 [1,40;141,19]
weiblich	237	5 (2,1)	1,02	228	5 (2,2)	1,05	0,97 [0,27;3,47]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung							
1 zusätzl. Risikofaktor	202	0 (0,0)	0	223	1 (0,4)	0,21	nicht berechenbar
2 zusätzl. Risikofaktoren	478	10 (2,1)	1,05	418	3 (0,7)	0,35	2,97 [0,91;13,25]
3 zusätzl. Risikofaktoren	54	1 (1,9)	0,88	60	2 (3,3)	1,70	0,51 [0,02;5,32]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c HR [95%-KI]
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	54	5 (9,3)	4,63	47	1 (2,1)	1,02	4,24 [0,68;81,59]
≥5 - <10 Jahre	152	1 (0,7)	0,32	151	5 (3,3)	1,61	0,18 [0,01;1,13]
≥10 - <15 Jahre	215	5 (2,3)	1,14	202	12 (5,9)	2,91	0,39 [0,13;1,07]
≥15 - <20 Jahre	143	6 (4,2)	2,09	152	4 (2,6)	1,27	1,86 [0,53;7,28]
≥20 Jahre	208	10 (4,8)	2,41	182	12 (6,6)	3,38	0,71 [0,30;1,65]
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	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
HbA1c-Ausgangswert							
<7,5%	239	5 (2,1)	0,99	185	15 (8,1)	3,92	0,25 [0,08;0,64]
≥7,5%	526	32 (6,1)	3,02	542	34 (6,3)	3,06	0,98 [0,60;1,59]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungseffekt ^c HR [95%-KI]
	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	N	n ^a (%)	Eventrate ^b / 100 PJ	
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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC			Insulin+Metformin+ Placebo+SOC			
HbA1c-Ausgangswert							
<7,5%	239	3 (1,3)	0,59	185	2 (1,1)	0,52	1,08 [0,18;8,21]
≥7,5%	526	7 (1,3)	0,66	542	1 (0,2)	0,09	7,32 [1,30;136,84]
<p>a: Für Patienten mit mehreren Ereignissen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet und damit der Patient nur einmal gezählt</p> <p>b: Raten basieren auf den beobachteten Patientenzahlen</p> <p>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.</p> <p>d: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 1,00</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>							

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.

Hinsichtlich der Amputationen zeigt sich in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 bei Patienten, die in Europa behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo+SOC. Für Patienten, die in Nord- oder Südamerika behandelt wurden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden. Für Patienten, die im asiatischen oder pazifischen Raum behandelt wurden, ist die Berechnung des HR nicht möglich, da im Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Arm keine Ereignisse auftraten.

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.

Für Männer zeigt sich in der Zielpopulation bezüglich des Endpunkts periphere Revaskularisation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo+SOC, für Frauen ergeben sich keine statistisch signifikanten Effekte. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden. Bei getrennter Betrachtung nach der Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung ergeben sich für Patienten mit zwei oder drei zusätzlichen Risikofaktoren keine statistisch signifikanten Effekte. Die Berechnung des HR für Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor ist nicht möglich, da im Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Arm keine Ereignisse auftraten.

Zeit bis zum ersten symptomatischen renalen Ereignis

Die Studienpopulation zeigt für Patienten < 65 Jahre einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC, für Patienten ≥ 65 Jahre kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bei der getrennten Betrachtung der Patienten nach Dauer der Diabetes-Erkrankung bei Randomisierung ergeben sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede in den einzelnen Kategorien.

Zeit bis zur ersten chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation

Die Studienpopulation zeigt sowohl für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ als auch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Für Patienten aus Nordamerika ergibt sich in der Studienpopulation 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 Chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation ergibt sich in der Zielpopulation für Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $< 7,5\%$ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5\%$ ist dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

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 in der Studienpopulation 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.

Bezüglich des Endpunkts Laserbehandlung der Netzhaut ergibt sich in der Zielpopulation für Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5\%$ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo+SOC, für Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $< 7,5\%$ ist dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Somit kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) 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]
Asien / Pazifik	548	4,982	67,5979	543	6,505	87,9081	-1,52 (4,7508) [-10,83;7,79]
Europa	2618	1,441	41,7132	2476	6,669	53,3978	-5,23 (1,3477) [-7,87;-2,59] SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,16;-0,05]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SD	N	MW ^a	SD	MWD ^b (SE) [95%-KI]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1410	4,405	37,0706	1342	3,474	31,2143	0,93 (1,3041) [-1,62;3,49] -6,70 (1,9926) [-10,61;-2,79] SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,21;-0,05]
≥5 - <10 Jahre	1375	2,735	35,4734	1343	9,435	64,0564	
≥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] -8,86 (3,4926) [-15,71;-2,02] SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,20;-0,03]
Lateinamerika	998	0,956	66,0240	1017	9,818	89,2391	
Asien / Pazifik	641	4,388	65,4123	622	6,594	85,0850	-2,21 (4,2795) [-10,59;6,18]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungsunterschied
	N	MW ^a	SD	N	MW ^a	SD	MWD ^b (SE) [95%-KI]
Europa	2553	0,523	41,3387	2416	5,940	62,5042	-5,42 (1,5121) [-8,38;-2,45] SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,16;-0,05]
Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung							
<5 Jahre	1449	3,691	36,2028	1362	2,419	23,1451	1,27 (1,1392) [-0,96;3,50]
≥5 - <10 Jahre	1408	1,874	30,4626	1368	9,574	77,5109	-7,70 (2,2474) [-12,10;-3,30] SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,21;-0,06]
≥10 - <15 Jahre	1229	3,543	63,0860	1191	4,807	72,4522	-1,26 (2,7651) [-6,68;4,16]
≥15 - <20 Jahre	725	3,610	79,1456	739	6,930	61,3168	-3,32 (3,7051) [-10,58;3,94]
≥20 Jahre	1025	-0,307	68,4630	977	9,288	92,2641	-9,60 (3,6450) [-16,74;-2,45] SMD [95%-KI]: -0,12 [-0,21;-0,03]
Ethnische Herkunft							
weiß	4342	1,938	49,6685	4145	5,519	60,5294	-3,58 (1,2050) [-5,94;-1,22] SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,11;-0,02]
schwarz oder afro-amerikanisch	175	6,456	59,3188	172	6,888	66,3885	-0,43 (6,7625) [-13,69;12,82]
asiatisch	701	4,860	64,5378	677	6,712	83,1967	-1,85 (4,0207) [-9,73;6,03]
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	5	45,500	96,1545	7	-1,143	4,1816	46,64 (43,0306) [-37,70;130,98]
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	10	-19,64	53,2014	20	9,729	95,5794	-29,37 (27,1994) [-82,68;23,94]
multiethnisch	556	4,191	67,2941	570	11,166	85,3789	-6,98 (4,5753) [-15,94;1,99]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Behandlungs- unterschied
	N	MW ^a	SD	N	MW ^a	SD	MWD ^b (SE) [95%-KI]
andere	49	-13,55	110,813 1	47	24,646	171,2465	-38,20 (29,5727) [-96,16;19,77]
a: bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert b: lokale Berechnung; nicht adjustiert 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.

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse für mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003 ZP)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^a
	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	MWD (SE) [95%-KI]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC				Insulin+Metformin+Placebo+SOC				
52 Wochen									
Alter									
<65 Jahre	380	20,485 (67,477)	22,671 (70,970)	2,185 (41,326)	370	24,084 (76,640)	23,924 (77,383)	-0,159 (47,732)	2,34 (3,264) [-4,05;8,74]
≥65 Jahre	254	12,820 (32,499)	9,538 (26,290)	-3,283 (28,069)	226	13,906 (31,003)	15,775 (43,738)	1,869 (35,667)	-5,15 (2,955) [-10,94;0,64]
Region									
Nordamerika	139	12,785 (41,198)	13,290 (43,395)	0,505 (27,183)	139	16,471 (56,307)	22,212 (88,498)	5,742 (47,649)	-5,24 (4,653) [-14,36;3,88]
Südamerika	90	27,597 (80,141)	26,008 (70,651)	-1,589 (50,096)	98	39,363 (103,939)	25,109 (62,634)	-14,25 (57,153)	12,66 (7,824) [-2,67;28,00]
Asien und Pazifik	33	17,455 (40,518)	14,333 (35,370)	-3,122 (9,306)	22	28,272 (52,377)	35,694 (55,312)	7,422 (39,601)	-10,54 (8,597) [-27,39;6,31]
Europa	372	16,677 (55,211)	17,141 (60,468)	0,464 (37,524)	337	15,681 (49,0651)	18,053 (57,588)	2,371 (36,066)	-1,91 (2,765) [-7,33;3,51]
Ethnische Herkunft									
weiß	521	15,593 (51,238)	14,750 (53,156)	-0,843 (33,922)	485	18,235 (55,781)	19,529 (68,479)	1,294 (40,907)	-2,14 (2,379) [-6,80;2,53]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^a
	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	MWD (SE) [95%-KI]
schwarz oder afro- amerikanisch	13	8,168 (15,800)	14,768 (35,779)	6,599 (32,710)	17	7,675 (10,156)	30,681 (53,098)	23,005 (48,512)	-16,41 (14,857) [-45,53;12,71]
asiatisch	45	19,716 (47,117)	27,486 (73,340)	7,771 (45,921)	34	18,173 (42,459)	26,226 (46,357)	8,053 (29,741)	-0,28 (8,537) [-17,01;16,45]
Ureinwohner Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln	1	2,600 (-)	1,700 (-)	-0,900 (-)	-	-	-	-	-
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1	-	5,100 (-)	-	1	-	5,100 (-)	-	-
multiethnisch	50	38,163 (102,043)	36,647 (85,274)	-1,516 (53,002)	56	43,442 (120,250)	25,730 (68,241)	-17,71 (63,070)	-

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^a
	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	MWD (SE) [95%-KI]
andere	4	3,125 (4,143)	22,423 (41,736)	19,298 (37,623)	3	7,833 (8,503)	28,900 (33,977)	21,067 (25,480)	-1,77 (23,881) [-48,57;45,04]
Behandlungsende									
Geschlecht									
männlich	404	16,732 (53,059)	23,099 (79,165)	6,366 (55,092)	370	21,602 (64,404)	27,670 (91,226)	6,068 (74,398)	0,30 (4,741) [-8,99;9,59]
weiblich	179	15,608 (62,544)	12,096 (48,614)	-3,511 (37,882)	163	10,436 (25,317)	20,390 (74,676)	9,954 (69,876)	-13,46 (6,162) [-25,54;-1,39] SMD: -0,24 [-0,46;-0,03]
Region									
Nordamerika	126	9,076 (27,056)	13,717 (47,698)	4,641 (25,448)	114	12,476 (34,131)	16,683 (48,877)	4,207 (37,471)	0,43 (4,434) [-7,68;8,55]
Südamerika	80	29,994 (84,542)	33,705 (93,645)	3,711 (53,099)	91	36,108 (99,056)	26,572 (77,006)	-9,536 (48,520)	13,25 (7,818) [-2,08;28,57]
Asien und Pazifik	31	18,000 (41,757)	14,519 (42,496)	-3,481 (14,497)	21	25,461 (51,943)	36,119 (54,637)	10,658 (52,110)	-14,14 (11,666) [-37,00;8,73]
Europa	346	15,759 (56,486)	19,140 (74,384)	3,381 (58,459)	307	14,498 (42,071)	27,632 (100,720)	13,134 (88,057)	-9,75 (5,927) [-21,37;1,86]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Behandlungs- unterschied ^a
	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	N	Ausgangswert MW in mg/mmol (SD)	Endwert MW in mg/mmol (SD)	Veränderung MW in mg/mmol (SD)	MWD (SE) [95%-KI]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung									
Kardiovasku- läre Erkrankung	458	17,730 (59,397)	19,878 (66,935)	2,148 (43,940)	410	15,552 (40,877)	24,876 (86,572)	9,324 (75,107)	-7,18 (4,240) [-15,49;1,13]
Multiple Risikofaktoren	125	11,467 (41,625)	19,143 (85,846)	7,676 (69,870)	123	26,971 (88,373)	27,338 (86,572)	0,366(65,310)	7,31 (8,587) [-9,52;24,14]
<p>a: lokale Berechnung; nicht adjustiert</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>									

Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten

Zielpopulation

Nach 52 Wochen gibt es in der Zielpopulation für die Subgruppen Alter, Region und ethnische Herkunft keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, daher ist die jeweilige Effektmodifikation als nicht fazitrelevant einzustufen.

Bei Frauen zeigt sich in der Zielpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, bei Männern zeigt sich dieser Effekt nicht. Daher kann diese Interaktion nicht als Subgruppeneffekt interpretiert werden.

Bezüglich der Regionen und der kardiovaskulären Risikogruppe bei Randomisierung zeigen sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. Somit sind die Effektmodifikationen nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit erheblicher Änderung der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

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

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Region					
Nordamerika	88	6 (6,8)	79	10 (12,7)	0,50 [0,17;1,46] ^c
Südamerika	48	9 (18,8)	49	3 (6,1)	3,54 [0,90;13,99] ^c
Asien und Pazifik	13	2 (15,4)	8	0 (0,0)	3,70 [0,16;87,38] ^c
Europa	226	27 (11,9)	200	34 (17,0)	0,66 [0,38;1,14] ^c
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	31	4 (12,9)	22	1 (4,5)	3,11 [0,32;29,94] ^c
≥5 - <10 Jahre	89	11 (12,4)	66	9 (13,6)	0,89 [0,35;2,30] ^c
≥10 - <15 Jahre	98	14 (14,3)	92	10 (10,9)	1,37 [0,57;3,25] ^c
≥15 - <20 Jahre	72	9 (12,5)	72	10 (13,9)	0,89 [0,34;2,33] ^c
≥20 Jahre	85	6 (7,1)	84	17 (20,2)	0,30 [0,11;0,80]^c
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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	240	36 (15,0)	214	45 (21,0)	0,66 [0,41;1,07] ^c
weiblich	117	20 (17,1)	102	13 (12,7)	1,41 [0,66;3,00] ^c
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	270	40 (14,8)	242	49 (20,2)	0,69 [0,43;1,08] ^c
Multiple Risikofaktoren	87	16 (18,4)	74	9 (12,2)	1,63 [0,67;3,94] ^c
Veränderung der Normo- zu Makroalbuminurie^a					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	1288	7 (0,5)	1277	11 (0,9)	0,63 [0,24;1,63]
2 zusätzliche Risikofaktoren	2316	18 (0,8)	2202	8 (0,4)	2,15 [0,93;4,95]
3 zusätzliche Risikofaktoren	262	0 (0,0)	315	4 (1,3)	0,13 [0,01;2,46] ^{c,d}
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	2433	25 (1,0)	2345	18 (0,8)	1,34 [0,73;2,47]
weiblich	1227	14 (1,1)	1206	19 (1,6)	0,72 [0,36;1,44]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Alter					
<75 Jahre	3217	36 (1,1)	3176	31 (1,0)	1,15 [0,71;1,86]
≥75 Jahre	443	3 (0,7)	375	6 (1,6)	0,42 [0,10;1,69]
Region					
Nordamerika	1023	13 (1,3)	989	6 (0,6)	2,11 [0,80;5,57]
Lateinamerika	590	4 (0,7)	595	11 (1,8)	0,36 [0,11;1,14]
Asien / Pazifik	278	2 (0,7)	308	4 (1,3)	0,55 [0,10;3,03]
Europa	1769	20 (1,1)	1659	16 (1,0)	1,17 [0,61;2,27]
Behandlungsende					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<75 Jahre	3280	32 (1,0)	3252	24 (0,7)	1,33 [0,78;2,25]
≥75 Jahre	463	4 (0,9)	389	7 (1,8)	0,48 [0,14;1,64]
Region					
Nordamerika	1102	13 (1,2)	1074	4 (0,4)	3,19 [1,04;9,82]
Lateinamerika	580	3 (0,5)	576	10 (1,7)	0,29 [0,08;1,08]
Asien / Pazifik	332	3 (0,9)	359	4 (1,1)	0,81 [0,18;3,64]
Europa	1729	17 (1,0)	1632	13 (0,8)	1,24 [0,60;2,55]
Veränderung der Mikro- zu Normoalbuminurie^b					
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 Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln	2	0 (0,0)	3	0 (0,0)	nicht berechenbar
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	4	0 (0,0)	4	2 (50,0)	0,11 [0,00;3,35] ^{c,d}
multiethnisch	155	51 (32,9)	162	25 (15,4)	2,69 [1,56;4,62]
andere	18	4 (22,2)	14	1 (7,1)	3,71 [0,37;37,70]
Veränderung der Mikro- 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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	144	17 (11,8)	135	31 (23,0)	0,45 [0,24;0,86]^c
weiblich	55	8 (14,5)	56	8 (14,3)	1,02 [0,35;2,95] ^c
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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	143	13 (9,1)	128	25 (19,5)	0,41 [0,20;0,85]^c
weiblich	56	9 (16,1)	56	6 (10,7)	1,60 [0,53;4,83] ^c
Alter					
<65 Jahre	108	17 (15,7)	111	20 (18,0)	0,85 [0,42;1,73] ^c
≥65 Jahre	91	5 (5,5)	73	11 (15,1)	0,33 [0,11;0,99]^c
Veränderung der Makro- 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 Makro- 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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
HbA1c-Ausgangswert					
<7,5%	12	6 (50,0)	11	2 (18,2)	4,50 [0,67;30,23] ^c
≥7,5%	47	12 (25,5)	50	14 (28,0)	0,88 [0,36;2,17] ^c
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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	38	9 (23,7)	42	10 (23,8)	0,99 [0,35;2,79] ^c
≥65 Jahre	17	9 (52,9)	20	5 (25,0)	3,38 [0,84;13,55] ^c
<p>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; ZP: Zielpopulation Normoalbuminurie: Albuminurie <3,4 mg/mmol Mikroalbuminurie: Albuminurie ≥3,4 - ≤33,9 mg/mmol Makroalbuminurie: Albuminurie >33,9 mg/mmol Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>					

Veränderung von Normo- zu Mikroalbuminurie

Studienpopulation

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 für Patienten <65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Asien / Pazifik und für Patienten aus Europa zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da die statistisch signifikanten Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 104 bezüglich der Region in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ zeigt sich zu Woche 104 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Patienten ohne Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen zu Woche 104 in der Studienpopulation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit Medikamenten gegen kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigt sich in der Studienpopulation für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zielpopulation

Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung von Normo- zu Mikroalbuminurie nach 52 Wochen zeigt sich in der Zielpopulation für die unterschiedlichen Regionen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Diese Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Für Patienten, die bei Randomisierung 20 Jahre oder länger an Diabetes erkrankt waren, zeigt sich in der Zielpopulation nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Für alle anderen Subgruppen der Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Zu Behandlungsende können sowohl für Männer als auch für Frauen in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede gezeigt werden. Ebenso können keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zu Behandlungsende bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren gezeigt werden. Damit sind beide Effektmodifikationen nicht fazitrelevant.

Veränderung von Normo- zu Makroalbuminurie

Studienpopulation

Für die Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 bezüglich der Subgruppenanalyse nach der Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Zu Woche 104 zeigt sich in der Studienpopulation hinsichtlich der Variablen Geschlecht, Alter und Region in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigt sich in der Studienpopulation sowohl für Patienten <75 Jahre als auch für Patienten ≥ 75 Jahre keine statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Für Patienten aus Nordamerika zeigt sich in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikante Unterschiede. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung von Mikro- zu Normoalbuminurie

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 mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Sowohl für Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung bei Randomisierung als auch für Patienten mit multiplen Risikofaktoren bei Randomisierung zeigt sich in der Studienpopulation zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Studienpopulation zeigt zu Woche 104 für Patienten mit einer Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung von ≥ 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

Studienpopulation

In der Studienpopulation ergibt sich zu Woche 52 für Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit multiplen Risikofaktoren bei Randomisierung zeigt sich in der Studienpopulation zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung bei Randomisierung ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studienpopulation zeigt sich zu Woche 104 sowohl für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ als auch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $> 7,5\%$ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Da die Schätzer für den Gruppenunterschied in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Medikamenten gegen kardiovaskuläre Erkrankungen ergibt sich in der Studienpopulation zu Woche 104 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ohne Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich zu Behandlungsende in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zielpopulation

Für Männer ergibt sich in der Zielpopulation hinsichtlich des Endpunktes Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe, für Frauen hingegen kann kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden. Aus diesem Grund ist von einer nicht fazitrelevanten Interaktion auszugehen.

Zu Behandlungsende gibt es in der Zielpopulation für Männer einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC, für Frauen gibt es hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Interaktion ist aus diesem Grund nicht fazitrelevant.

Für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, gibt es in der Zielpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zu Behandlungsende zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ist dieser Effekt nicht statistisch signifikant. Da jedoch der Gesamtschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweist, ist keine Änderung in der Bewertung der gesamten Zielpopulation nötig.

Veränderung von Makro- zu Normoalbuminurie

Studienpopulation

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

Studienpopulation

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.

Zielpopulation

Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung von Makro- zu Mikroalbuminurie gibt es in der Zielpopulation nach 104 Wochen weder für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $< 7,5\%$ noch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5\%$ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigen in der Zielpopulation weder Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, noch Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation wird somit als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.7 Gewichtsveränderung – RCT

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für Gewichtsveränderung (CV181057)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥ 65 Jahre)	Alter (<75 / ≥ 75 Jahre)	Land
CV181057 – Gewichtszunahme (>5%)				
24 Wochen ^b	_d	_d	_d	_d
24 Wochen ^c	_d	_d	_d	1,000
52 Wochen ^c	0,545	0,979	_d	0,990
CV181057 – Gewichtsreduktion (>5%)				
24 Wochen ^b	0,998	0,999	_d	1,000
24 Wochen ^c	0,977	0,976	_d	1,000
52 Wochen ^c	0,132*	0,900	_d	1,000
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten d: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da keine Ereignisse in einer Gruppen auftreten * Hinweis auf Effektmodifikation ($p < 0,2$) ** Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$)				

Gewichtszunahme (>5%)

Bezüglich der Gewichtszunahme von mehr als 5% ergeben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre und < 75 / ≥ 75 Jahre) und das Land.

Gewichtsreduktion (>5%)

Für den Endpunkt Gewichtsreduktion von mehr als 5% ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht nach 52 Wochen einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)

Endpunkt Studie	Insulin+Metformin+ Saxagliptin		Insulin+Metformin+ Placebo		Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Gewichtsreduktion (>5%) nach 52 Wochen^b					
CV181057					
Geschlecht					
männlich	54	5 (9,3)	34	1 (2,9)	3,37 [0,38;30,15]
weiblich	82	4 (4,9)	39	4 (10,3)	0,45 [0,11;1,90]
a: lokale Berechnung des OR, nicht-adjustiert					
b: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten					
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio					

Gewichtsreduktion (>5%)

Hinsichtlich des Endpunktes Gewichtsabnahme von mehr als 5% nach 52 Wochen zeigt sich weder für Männer noch für Frauen (einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Somit ist die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant einzustufen.

Tabelle 4-98: 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											
52 Wochen	0,643	0,981	- ^b	0,538	0,393	0,410	0,361	0,600	0,441	- ^b	0,232
104 Wochen	0,280	0,387	0,828	0,753	0,581	0,932	0,533	0,402	0,570	0,978	1,000
Behandlungsende	0,334	0,827	0,479	0,391	0,761	0,789	0,418	0,822	0,866	- ^b	0,699

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (<7,5% / ≥7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
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
Behandlungsende	0,188*	0,125*	0,732	0,096*	0,026**	0,947	0,028**	0,882	0,224	0,463	0,132*
D1680C00003 - ZP											
52 Wochen	0,385	0,432	0,934	0,358	0,691	0,327	0,941	0,733	0,825	- ^b	0,784
104 Wochen	0,583	0,740	0,684	0,066*	0,964	0,484	0,186*	0,307	0,087*	- ^b	0,970
Behandlungsende	0,630	0,735	0,743	0,056*	0,500	0,452	0,905	0,239	0,386	0,637	0,794
<p>a: Interaktionstest anhand eines logistischen Modells mit jeweiligem Interaktionsterm</p> <p>b: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist</p> <p>* Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2)</p> <p>** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05)</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>											

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

Bezüglich der Gewichtszunahme von mehr als 5% geben in der Zielpopulation keine der durchgeführten Interaktionstests zu allen betrachteten Zeitpunkten einen Beleg oder 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 ($\leq 7,5\%$ / $>7,5\%$) und die Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung. Des Weiteren zeigen sich zu Woche 52 Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<75 Jahre / ≥ 75 Jahre), den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $>7,5\%$), die Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und die ethnische Herkunft. Zu Woche 104 ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $>7,5\%$) und die Variable vorhergehende Herzinsuffizienz. Zu Behandlungsende zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht, das Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre), die Region und die ethnische Herkunft.

Die Gewichtsabnahme von mehr als 5% zeigt in der Zielpopulation einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die Region nach 104 Wochen und zu Behandlungsende, bezüglich der Anzahl an Risikofaktoren bei Randomisierung nach 104 Wochen und vorhergehende Herzinsuffizienz nach 104 Wochen.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1680C00003)

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
Gewichtszunahme (>5%)					
52 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<75 Jahre	6081	687 (11,3)	5944	669 (11,3)	1,00 [0,90;1,12]
≥75 Jahre	939	92 (9,8)	924	55 (6,0)	1,72 [1,21;2,43]
104 Wochen					
D1680C00003 – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
Alter					
<75 Jahre	2903	384 (13,2)	2765	358 (12,9)	1,02 [0,88;1,20]
≥75 Jahre	430	37 (8,6)	418	25 (6,0)	1,48 [0,87;2,50]
Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung					
Kardiovaskuläre Erkrankung	1914	264 (13,8)	1797	220 (12,2)	1,15 [0,95;1,39]
Multiple Risikofaktoren	1419	157 (11,1)	1386	163 (11,8)	0,93 [0,74;1,18]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	1106	143 (12,9)	1051	122 (11,6)	1,13 [0,87;1,46]
2 zusätzliche Risikofaktoren	1794	210 (11,7)	1683	215 (12,8)	0,91 [0,74;1,11]
3 zusätzliche Risikofaktoren	241	44 (18,3)	262	24 (9,2)	2,21 [1,30;3,77]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
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		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
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 Hawaiiis 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		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
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]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC		
104 Wochen					
Region					
Nordamerika	66	17 (25,8)	65	7 (10,8)	2,87 [1,10;7,50]
Südamerika	37	1 (2,7)	48	7 (14,6)	0,16 [0,02;1,39]
Asien und Pazifik	7	0 (0,0)	5	0 (0,0)	nicht berechenbar
Europa	233	33 (14,2)	210	31 (14,8)	0,95 [0,56;1,62]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzl. Risikofaktor	98	17 (17,3)	113	15 (13,3)	1,37 [0,65;2,91]
2 zusätzl. Risikofaktoren	207	30 (14,5)	179	22 (12,3)	1,21 [0,67;2,18]
3 zusätzl. Risikofaktoren	24	2 (8,3)	22	6 (27,3)	0,24 [0,04;1,36]
vorhergehende Herzinsuffizienz					
ja	23	1 (4,3)	29	6 (20,7)	0,17 [0,02;1,57]
nein	320	50 (15,6)	299	39 (13,0)	1,23 [0,79;1,94]
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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	1895	346 (18,3)	1851	350 (18,9)	0,96 [0,81;1,13]
Lateinamerika	1046	127 (12,1)	1072	182 (17,0)	0,68 [0,53;0,86]
Asien / Pazifik	664	67 (10,1)	651	65 (10,0)	1,01 [0,71;1,45]
Europa	2833	383 (13,5)	2677	387 (14,5)	0,93 [0,79;1,08]
HbA1c- Ausgangswert					
≤7,5%	3086	477 (15,5)	2987	462 (15,5)	1,00 [0,87;1,15]
>7,5%	3247	427 (13,2)	3157	503 (15,9)	0,80 [0,69;0,92]
Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung					
1 zusätzlicher Risikofaktor	1903	275 (14,5)	1804	276 (15,3)	0,94 [0,78;1,12]
2 zusätzliche Risikofaktoren	3665	503 (13,7)	3543	561 (15,8)	0,85 [0,74;0,96]
3 zusätzliche Risikofaktoren	462	85 (18,4)	515	72 (14,0)	1,39 [0,98;1,95]
Ethnische Herkunft					
weiß	4826	714 (14,8)	4637	752 (16,2)	0,90 [0,80;1,00 ^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 Hawaiiis 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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
D1680C00003 - ZP	Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+Placebo+SOC		
Region					
Nordamerika	141	26 (18,4)	123	20 (16,3)	1,16 [0,61;2,21]
Südamerika	83	4 (4,8)	98	17 (17,3)	0,24 [0,08;0,75]
Asien und Pazifik	31	1 (3,2)	21	2 (9,5)	0,32 [0,03;3,74]
Europa	377	58 (15,4)	331	45 (13,6)	1,16 [0,76;1,76]

a: lokale Berechnung des OR für die Zielpopulation, nicht-adjustiert
b: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde aufgerundet auf 1,00
c: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde abgerundet auf 1,00
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation
Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:
SP: Studienpopulation
ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥ 1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe

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 in der Studienpopulation 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 ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) und Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

Gewichtsreduktion (>5%)***Studienpopulation***

In der Studienpopulation zeigt sich zu Woche 52 für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für schwarze oder afroamerikanische Patienten ergibt sich zu Woche 52 in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Variablen Alter (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre und <75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre), HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $>7,5\%$) 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 $\leq 7,5\%$ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit und ohne vorhergehende Herzinsuffizienz zeigt sich zu Woche 104 in der Studienpopulation in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Zu Behandlungsende liegt in der Studienpopulation für weibliche Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC vor. Für männliche Patienten ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten <65 Jahre ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Patienten aus Lateinamerika zeigen in der Studienpopulation zu Behandlungsende einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für Patienten der anderen Regionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ zeigt sich in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsnachteil in der Saxagliptin+SOC-

Gruppe. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ kann kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren bei Randomisierung liegt in der Studienpopulation zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC vor. Für Patienten mit einem oder drei zusätzlichen Risikofaktoren zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zu Behandlungsende zeigt sich in der Studienpopulation für Patienten anderer ethnischer Herkunft ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC. Für die Patienten der anderen Subgruppen können keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede nachgewiesen werden. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Zielpopulation

Hinsichtlich des Endpunktes Gewichtsreduktion von mehr als 5% gibt es in der Zielpopulation für Patienten, die in Nordamerika behandelt wurden, nach 104 Wochen einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für Patienten, die in Südamerika oder Europa behandelt wurden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für Patienten, die in der Region Asien und Pazifik behandelt wurden, kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Insgesamt ist die vorliegende Effektmodifikation als nicht fazitrelevant einzustufen.

Nach 104 Wochen zeigen sich in der Zielpopulation für Patienten mit einem, zwei oder drei zusätzlichen Risikofaktoren keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen. Es ist von einer nicht fazitrelevanten Interaktion auszugehen.

Ebenso zeigt sich nach 104 Wochen bezüglich der Gewichtsreduktion ($>5\%$) in der Zielpopulation weder für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz noch für Patienten ohne vorhergehende Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Diese Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Zu Behandlungsende gibt es in der Zielpopulation bei Patienten, die in Südamerika behandelt wurden, einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Dagegen zeigt sich bei Patienten, die in Nordamerika, Asien / Pazifik oder Europa behandelt wurden, kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse (CV181057)

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Land
Gesamtrate UE				
CV181057				
24 Wochen ^b	0,884	0,528	0,979	0,622
24 Wochen ^c	0,630	0,547	0,979	0,690
52 Wochen ^c	0,876	0,990	0,980	0,750
Gesamtrate SUE				
CV181057				
24 Wochen ^b	0,751	0,271	0,999	1,000
24 Wochen ^c	0,693	0,240	0,998	1,000
52 Wochen ^c	0,190*	0,593	0,988	1,000
Studienabbruch aufgrund UE				
CV181057				
24 Wochen ^b	0,978	- ^d	- ^d	1,000
24 Wochen ^c	0,977	- ^d	- ^d	1,000
52 Wochen ^c	0,976	- ^d	- ^d	1,000
a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Daten exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten c: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten d: Keine Berechnung eines p-Wertes möglich, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg für Effektmodifikation (p<0,05) SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse				

Gesamtrate UE / Studienabbrüche aufgrund von UE

Im Hinblick auf die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen und die Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigen sich keine Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Variablen Geschlecht, Alter und Land.

Gesamtrate SUE

Für die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation nach 52 Wochen durch das Geschlecht.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CV181057)

Endpunkt Studie	Insulin+Metformin+ Saxagliptin		Insulin+Metformin+ Placebo		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
SUE nach 52 Wochen^b					
CV181057					
Geschlecht					
männlich	54	4 (7,4)	34	7 (20,6)	0,31 [0,08;1,15]
weiblich	82	7 (8,5)	39	3 (7,7)	1,12 [0,27;4,59]
a: lokale Berechnung des OR, nicht-adjustiert					
b: Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten					
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					

Gesamtrate SUE

Bezüglich der SUE nach 52 Wochen ergibt sich bei der Studie CV181057 weder bei Männern noch bei Frauen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

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

Tabelle 4-102: 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^e											
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	0,877	0,083*	0,083*	0,355	0,081*	0,749	0,358	0,171*	0,974	0,897	0,838
Gesamtrate SUE^e											
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	0,908	0,006**	0,638	0,405	0,248	0,559	0,641	0,448	0,727	0,972	0,918
Studienabbruch aufgrund UE^e											
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	0,889	0,133*	0,320	0,962	0,501	0,628	0,580	0,565	0,194*	- ^e	0,890
UESI^f – 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	0,410	0,640	0,319	0,836	0,297	0,970	0,537	0,547	0,405	- ^b	0,991

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

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (<7,5% / ≥7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
UESI^f - 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	0,668	0,298	- ^b	0,999	0,703	0,969	0,999	1,000	0,578	- ^b	0,999
UESI^f - 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	0,519	0,965	0,550	0,998	0,216	0,968	0,722	0,996	0,643	0,976	1,000
UESI^f – 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	0,710	0,761	0,973	0,990	0,825	0,720	0,933	0,991	0,971	- ^b	1,000
UESI^f - 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	0,974	- ^b	- ^b	1,000	0,970	0,977	1,000	1,000	0,974	- ^b	- ^b

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (<7,5% / ≥7,5%)	Kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risikofaktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung	Vorhergehende Herzinsuffizienz	Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen	Ethnische Herkunft
UESI^f - Opportunistische Infektion^d											
D1680C00003 - SP	0,265	0,080*	0,094*	0,162*	0,402	0,395	0,285	0,745	0,389	- ^b	0,814
D1680C00003 - ZP	0,967	0,728	- ^b	1,000	0,967	- ^b	0,998	0,999	- ^b	- ^b	1,000
UESI^f – Pankreatitis^d											
D1680C00003 - SP	0,912	0,275	0,923	0,236	0,615	0,554	0,638	0,230	0,872	- ^b	1,000
D1680C00003 - ZP	- ^b	- ^b	- ^b	0,999	0,994	0,943	0,995	1,000	- ^b	- ^b	- ^b
UESI^f - 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	0,753	0,645	0,650	0,464	0,973	0,490	0,614	0,111*	0,638	- ^b	0,892
UESI^f - 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	0,174*	0,549	0,506	0,713	0,290	0,494	0,295	0,765	0,161*	- ^b	0,989

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

Endpunkt Studie	p-Wert ^a für Interaktion mit Behandlung und ...										
	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (<65 / ≥65 Jahre)	Alter (<75 / ≥75 Jahre)	Region	HbA1c-Ausgangswert (<7,5% / ≥7,5%)	Kardiovaskuläre Risiko-gruppe bei Randomisierung	Anzahl der Risiko-faktoren bei Randomisierung	Dauer der Diabetes-erkrankung bei Randomisierung	Vorher-gehende Herz-insuffi-zienz	Medika-mente gegen kardio-vaskuläre Erkrank-ungen	Ethnische Herkunft
UESI^f – 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	0,019**	0,976	0,991	0,740	0,368	0,894	0,983	0,944	0,579	0,978	0,992
<p>a: Interaktionstest anhand logistischer Regression mit jeweiligem Interaktionsterm b: Keine Darstellung eines p-Wertes, da eine der Gruppen keine Ereignisse aufweist c: Ereignis aus Case report form, Preferred Terms oder Labordaten d: Ereignis aus Case report form oder Preferred Terms e: Inklusiv Hypoglykämien; ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse f: Ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse * Hinweis auf Effektmodifikation (p<0,2) ** Beleg auf Effektmodifikation (p<0,05)</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SP: Studienpopulation; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003: SP: Studienpopulation ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>											

Gesamtrate UE

Die Studienpopulation zeigt keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen zeigt sich in der Zielpopulation ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre und <75 Jahre / ≥75 Jahre), den HbA1c-Ausgangswert und die Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung.

Gesamtrate SUE

Die Studienpopulation zeigt keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen.

Für die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich in der Zielpopulation ein Beleg für Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre).

Studienabbrüche aufgrund von UE

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

Für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen gibt es in der Zielpopulation einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre) und die vorhergehende Herzinsuffizienz.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die Studienpopulation zeigt sich hinsichtlich der Auffälligkeiten der Leber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den HbA1c-Ausgangswert ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$).

Die Studienpopulation zeigt für die schwerwiegenden Infektionen Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre), Region, vorhergehende Herzinsuffizienz und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Für die opportunistischen Infektionen ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre und <75 Jahre bzw. ≥75 Jahre) und die Region. Des Weiteren zeigen sich für die Hautreaktionen Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Variablen kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung und Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Für die Auffälligkeiten der Niere ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (<65 Jahre bzw. ≥65 Jahre) und die kardiovaskuläre Risikogruppe bei Randomisierung.

In der Zielpopulation gibt es einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die Dauer der Diabeteserkrankung bezüglich der Auffälligkeiten der Nieren. Hinsichtlich der schwerwiegenden Infektionen zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht und die vorhergehende Herzinsuffizienz. Einen Beleg für Effektmodifikation ergibt sich für die Hautreaktionen durch das Geschlecht.

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

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Gesamtrate UE					
D1680C00003^b - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	463	370 (79,9)	448	344 (76,8)	1,20 [0,88;1,65]
≥65 Jahre	309	250 (80,9)	286	243 (85,0)	0,75 [0,49;1,15]
Alter					
<75 Jahre	731	591 (80,8)	697	555 (79,6)	1,08 [0,83;1,40]
≥75 Jahre	41	29 (70,7)	37	32 (86,5)	0,38 [0,12;1,20]
HbA1c-Ausgangswert					
<7,5%	260	205 (78,8)	211	177 (83,9)	0,72 [0,45;1,15]
≥7,5%	505	410 (81,2)	516	405 (78,5)	1,18 [0,87;1,61]
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	54	46 (85,2)	47	33 (70,2)	2,44 [0,92;6,48]
≥5 - <10 Jahre	152	112 (73,7)	151	123 (81,5)	0,64 [0,37;1,10]
≥10 - <15 Jahre	215	175 (81,4)	202	159 (78,7)	1,18 [0,73;1,91]
≥15 - <20 Jahre	143	118 (82,5)	152	123 (80,9)	1,11 [0,62;2,01]
≥20 Jahre	208	169 (81,3)	182	149 (81,9)	0,96 [0,57;1,60]
Gesamtrate SUE					
D1680C00003^b - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Alter					
<65 Jahre	463	134 (28,9)	448	104 (23,2)	1,35 [1,00^c;1,81]
≥65 Jahre	309	82 (26,5)	286	97 (33,9)	0,70 [0,50;1,00 ^c]
Studienabbrüche aufgrund von UE					
D1680C00003^b - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		D1680C00003^b - ZP
Alter					
<65 Jahre	463	18 (3,9)	448	13 (2,9)	1,35 [0,66;2,80]
≥65 Jahre	309	13 (4,2)	286	19 (6,6)	0,62 [0,30;1,27]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Vorhergehende Herzinsuffizienz					
ja	54	1 (1,9)	83	6 (7,2)	0,24 [0,03;2,07]
nein	718	30 (4,2)	651	26 (4,0)	1,05 [0,61;1,79]
UESI - Auffälligkeiten der Nieren^e					
D1680C00003^d – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
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]
D1680C00003^d - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Dauer der Diabetes- erkrankung bei Randomisierung					
<5 Jahre	54	6 (11,1)	47	1 (2,1)	5,75 [0,67;49,62]
≥5 - <10 Jahre	152	1 (0,7)	151	6 (4,0)	0,16 [0,02;1,35]
≥10 - <15 Jahre	215	8 (3,7)	202	12 (5,9)	0,61 [0,24;1,53]
≥15 - <20 Jahre	143	8 (5,6)	152	5 (3,3)	1,74 [0,56;5,46]
≥20 Jahre	208	12 (5,8)	182	14 (7,7)	0,73 [0,33;1,63]
UESI - Schwerwiegende Infektionen^f					
D1680C00003^d – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
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]

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
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]
D1680C00003^d - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	535	43 (8,0)	506	40 (7,9)	1,02 [0,65;1,59]
weiblich	237	22 (9,3)	228	12 (5,3)	1,84 [0,89;3,82]
Vorhergehende Herzinsuffizienz					
ja	54	9 (16,7)	83	6 (7,2)	2,57 [0,86;7,68]
nein	718	56 (7,8)	651	46 (7,1)	1,11 [0,74;1,67]
UESI – Hautreaktionen^f					
D1680C00003^d – SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
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]

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

Endpunkt Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
D1680C00003^d - ZP	Insulin+Metformin+ Saxagliptin+SOC		Insulin+Metformin+ Placebo+SOC		
Geschlecht					
männlich	535	25 (4,7)	506	18 (3,6)	1,33 [0,72;2,47]
weiblich	237	2 (0,8)	228	10 (4,4)	0,19 [0,04;0,86]
Opportunistische Infektion^f					
D1680C00003^d - SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
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]
Auffälligkeiten der Leber^e					
D1680C00003^d - SP	Saxagliptin+SOC		Placebo+SOC		
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]
<p>a: Lokale Berechnung des OR für die Zielpopulation, nicht-adjustiert</p> <p>b: Inklusive Hypoglykämien, ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse</p> <p>c: Die Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 1,00 abgerundet.</p> <p>d: Ohne adjudizierte bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse</p> <p>e: Ereignis aus Case report form, Preferred Terms oder Labordaten</p> <p>f: Ereignis aus Case report form oder Preferred Terms</p> <p>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SOC: Standard of care; SP: Studienpopulation; SUE: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse ZP: Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Populationen der Studie D1680C00003:</p> <p>SP: Studienpopulation</p> <p>ZP: Subpopulation mit Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe und Insulin und Metformin ≥1700 mg zu Studienbeginn in der Vergleichsgruppe</p>					

Gesamtrate UE

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate an UE zeigen sich in der Zielpopulation weder für Patienten <65 Jahre / ≥ 65 Jahre noch für Patienten <75 Jahre / ≥ 75 Jahre statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit sind beide Effektmodifikationen nicht fazitrelevant.

Ebenso gibt es weder für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert <7,5% noch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5\%$ in der Zielpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ist die Interaktion nicht fazitrelevant.

Auch für die Subgruppen der Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung zeigen sich in der Zielpopulation hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Es liegt folglich eine nicht fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Gesamtrate SUE

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate SUE liegt in der Zielpopulation für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC vor. Für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. Somit ist die Interaktion nicht fazitrelevant.

Studienabbrüche aufgrund von UE

Hinsichtlich des Endpunktes Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen gibt es in der Zielpopulation weder für jüngere Patienten (<65 Jahre) noch für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Interaktion ausgegangen.

Ebenso zeigt sich in der Zielpopulation weder für Patienten mit vorhergehender Herzinsuffizienz noch für Patienten ohne vorhergehender Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen. Es liegt folglich eine nicht fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***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 in der Studienpopulation 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.

Hinsichtlich der Auffälligkeiten der Nieren zeigt sich in der Zielpopulation bei der Subgruppenanalyse nach der Dauer der Diabeteserkrankung bei Randomisierung in keiner der Gruppen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Schwerwiegende Infektionen

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 der Studienpopulation in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

Für die Schwerwiegenden Infektionen gibt es in der Zielpopulation bei der Subgruppenanalyse nach Geschlecht und vorhergehender Herzinsuffizienz keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Die Effektmodifikationen sind somit nicht fazitrelevant.

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.

Für weibliche Patienten gibt es in der Zielpopulation bezüglich der Hautreaktionen einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil für Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation ist 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 in der Studienpopulation 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 in der Studienpopulation einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil in der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Patienten aus den anderen Subgruppen der Variable Region zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Auffälligkeiten der Leber

Die Studienpopulation zeigt für die Auffälligkeiten der Leber für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $>7,5\%$ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten Saxagliptin+SOC. Für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\leq 7,5\%$ zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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.

Gesamtmortalität

Studie CV181057

Die Gesamtmortalität wurde in der Studie CV181057 als unerwünschte Ereignisse berichtet und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht, aus diesem Grund sind keine Ergebnisse vorhanden.

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.

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigt sich für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC und Insulin+Metformin+Placebo+SOC. Das HR mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI) beträgt dabei 0,89 [0,54;1,46].

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich in der Zielpopulation keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

Studie CV181057

In Bezug auf kardiale Ereignisse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Dies gilt sowohl für die Analyse nach 24 Wochen exklusive der Patienten mit einer erhöhten Insulindosis (Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI): 2,75 [0,31;23,98]) als auch für die Analyse inklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis zu 24 Wochen (OR [95%-KI]: 2,75 [0,31;23,98]) und 52 Wochen (OR [95%-KI]: 2,22 [0,46;10,73]).

Bezüglich der kardialen Ereignisse ergibt sich kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, Alter oder Land.

Die Studie CV181057 war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in den Sicherheitsendpunkten zu zeigen. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an kardialen Ereignissen hat dieser Endpunkt nur eine geringe Aussagekraft. Besser zur Interpretation der kardio-/zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität sind daher die Ergebnisse der Studie D1680C00003 geeignet.

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.

Für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Zielpopulation der Studie D1680C00003 gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,77 [0,53;1,12]). Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den nicht tödlichen Myokardinfarkten (HR [95%-KI]: 0,58 [0,33;0,99]) zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Bezüglich des kardiovaskulären Todes (HR [95%-KI]: 0,83 [0,45;1,51]) und des nicht tödlichen Schlaganfalls (HR [95%-KI]: 1,10 [0,52;2,35]) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei Betrachtung aller Myokardinfarkte zeigt sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,58 [0,34;0,97]) zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Hinsichtlich aller Schlaganfälle (HR [95%-KI]: 1,02 [0,49;2,14]) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie CV181057

In der Studie CV181057 wird das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) als Differenz der adjustierten Mittelwerte der HbA1c-Werte in Woche 24 und Woche 52 und des adjustierten Mittelwertes des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA).

Die Blutzuckerkontrolle unter Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin war sowohl nach 24 Wochen als auch nach 52 Wochen statistisch signifikant besser als unter Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo unabhängig von der Erhöhung der Insulindosis. Der Gruppenunterschied der Mittelwerte mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt nach 24 Wochen exklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis -0,34 [-0,58;-0,10], inklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis -0,29 [-0,53;-0,05] und nach 52 Wochen inklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis -0,30 [-0,57;-0,04]. Das Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse (24 Wochen inklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis -0,29 [-0,52;-0,05], 52 Wochen inklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis: -0,30 [-0,54;-0,06]).

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle wurden häufiger bei den Insulin+Metformin+Placebo-Patienten als bei den Insulin+Metformin+Saxagliptin-Patienten beobachtet, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war (OR [95%-KI]: 0,57 [0,29;1,12]).

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

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]).

Auch hier zeigt sich in der Zielpopulation eine statistisch signifikant jedoch nicht klinisch relevant bessere Blutzuckerkontrolle unter Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC zu allen Zeitpunkten bei Verwendung des Repeated-Measures-Modells. Der Gruppenunterschied der Mittelwerte mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt nach 52 Wochen -0,35 [-0,49;-0,22], nach 104 Wochen -0,29 [-0,43;-0,16] und zu Behandlungsende -0,29 [-0,43;-0,16]. Die Studie D1680C00003 war jedoch eine Sicherheitsendpunktstudie und daher nicht darauf ausgelegt, eine überlegene Wirksamkeit in der Blutzuckerkontrolle von Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC gegenüber Insulin+Metformin+Placebo+SOC zu zeigen.

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle.

Hypoglykämien

Studie CV181057

In der Studie CV181057 treten hinsichtlich der patientenberichteten Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Das Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall beträgt nach 24 Wochen exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, 0,78 [0,35;1,71], inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, 0,75 [0,35;1,62] und nach 52 Wochen 0,80 [0,40;1,62].

In der Studie CV181057 traten hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Das Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall beträgt nach 24 Wochen exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, 9,72 [0,55;170,90], inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, 4,50 [0,55;36,70] und nach 52 Wochen 3,44 [0,75;15,79].

In Hinblick auf die schweren Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu allen betrachteten Zeitpunkten. Das OR mit 95%-KI nach 24 / 52 Wochen exklusive/inklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis beträgt jeweils 1,63 [0,07;40,45].

Bezüglich des Endpunkts Hypoglykämien ergibt sich kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, Alter oder Land zu allen betrachteten Zeitpunkten.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Studienpopulation

In der Studienpopulation traten bei 17,7% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf, bei den Placebo+SOC behandelten Patienten wiesen

15,6% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied in den patientenberichteten Hypoglykämien ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin+SOC mit einem Odds Ratio und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall von 1,16 [1,07;1,26].

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien traten in der Studienpopulation nach 52 Wochen bei 6,1% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 4,9% der mit Placebo+SOC behandelten Patienten auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 1,27 [1,11;1,45]). Nach 104 Wochen traten bei 8,1% der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 6,7% der mit Placebo+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 1,23 [1,09;1,38]). Zu Behandlungsende traten bei 8,5% bei den mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten und bei 7,0% bei den mit Placebo+SOC behandelten Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 1,23 [1,09;1,37]).

In der Gruppe der mit Saxagliptin+SOC behandelten Patienten wurden bei 2,1% der Patienten schwere Hypoglykämien, bei 16,2% leichte Hypoglykämien und bei 1,3% der Patienten Hypoglykämien anderer Art festgestellt. In der Vergleichsgruppe der mit Placebo+SOC behandelten Patienten wiesen 1,8% schwere Hypoglykämien, 14,2% leichte Hypoglykämien und 1,1% Hypoglykämien anderer Art auf. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt für die schweren Hypoglykämien 1,23 [0,99;1,54], für leichte Hypoglykämien 1,16 [1,07;1,26] und für Hypoglykämien anderer Art 1,21 [0,91;1,60]. Die Odds Ratios zeigen für die schweren Hypoglykämien und die anderen Hypoglykämien keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen. Für die leichten Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC.

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

Zielpopulation

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 traten zu Behandlungsende in der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe bei 29,53% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf, in der Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Gruppen waren es 28,34%. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,06 [0,85;1,32]).

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 gibt es zu allen betrachteten Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien, (OR [95%-KI]: 52 Wochen: 0,97 [0,71;1,33], 104 Wochen: 1,08 [0,81;1,44]; Behandlungsende: 1,15 [0,86;1,52]). In der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe wurden nach 52 Wochen bei 11,3%, nach 104 Wochen bei 15,2% und zu Behandlungsende bei 16,1% der Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien festgestellt. In der

Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Gruppe wurden nach 52 Wochen bei 11,6%, nach 104 Wochen bei 14,2% und zu Behandlungsende bei 14,3% der Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien festgestellt.

Hinsichtlich der schweren, leichten und anderen Hypoglykämien gibt es in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den mit Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Patienten traten bei 3,0% schwere Hypoglykämien, bei 27,6% leichte Hypoglykämien und bei 2,7% andere Hypoglykämien auf. In der Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Gruppe traten bei 2,3% schwere Hypoglykämien, bei 26,6% leichte Hypoglykämien und bei 2,0% andere Hypoglykämien auf. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt 1,30 [0,69;2,44] für die schweren Hypoglykämien, 1,05 [0,84;1,32] für die leichten Hypoglykämien und 1,34 [0,69;2,62] für andere Hypoglykämien.

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie CV181057

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Wertes wurde bei den Patienten, die eine Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, beobachtet. Allerdings lagen die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter -0,35%, sodass aus den Ergebnissen kein Vorteil abgeleitet werden kann. Beim Auftreten von Hypoglykämien gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für die Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle kein Vorteil vor.

Nach 24 Wochen zeigen bei der Analyse inklusive/exklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis jeweils mehr Patienten aus der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe eine HbA1c-Wert Senkung von unter 7,5% ohne Hypoglykämien. Der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,59 [0,11;3,05]). Nach 52 Wochen zeigen bei der Analyse inklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis mehr Patienten aus der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe eine HbA1c-Wert Senkung von unter 7,5% ohne gleichzeitige Hypoglykämien. Auch dieser Gruppenunterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,08 [0,25;4,66]).

Bezüglich des Endpunktes gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien ergeben sich keine Hinweise oder Belege für 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 Zielpopulation der Studie D1680C00003 wird ebenfalls bei Patienten, die Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, beobachtet. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht klinisch relevant, da die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter der Relevanzschwelle von -0,35% liegen. Daher kann kein Vorteil abgeleitet werden. Beim Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gibt es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien kein Zusatznutzen vor.

Bezüglich der Senkung des HbA1c-Wertes unter 7,5% ohne Hypoglykämien kann in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu allen dargestellten Zeitpunkten beobachtet werden. Das Odds Ratio samt 95%-Konfidenzintervall beträgt bei 52 Wochen 1,45 [0,81;2,57], bei 104 Wochen 1,35 [0,75;2,44], zu Behandlungsende 1,13 [0,67;1,92] und bei Verwendung der LOCF-Methode 1,23 [0,74;2,06].

Auch bei der Studie D1680C00003 ergeben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bei Betrachtung der Subgruppenanalysen.

Veränderung der täglichen Insulindosis

Studie CV181057

Die Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin war bezüglich der Veränderung der Insulindosis nach 24 Wochen statistisch signifikant besser als die Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo (Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI]: -2,7 [-5,0;-0,4]). Patienten mit Insulin+Metformin+Saxagliptin hatten eine geringe Dosiserhöhung von 1,3 Einheiten/Tag, wohingegen die Patienten mit Insulin+Metformin+Placebo ihre Insulindosis um 4,1 Einheiten/Tag erhöhten. Jedoch ist das Ergebnis nicht klinisch relevant

(SMD: -0,34 [-0,63;-0,06]). Nach 52 Wochen war die Insulindosiserhöhung bei den Insulin+Metformin+Placebo-Patienten (+6,46 Einheiten/Tag im Vergleich zum Ausgangswert) höher als bei den Insulin+Metformin+Saxagliptin-Patienten (+4,88 Einheiten/Tag im Vergleich zum Ausgangswert); jedoch war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant (Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI]: -1,58 [-5,26;2,09]). Das Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse (Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] nach 24 Wochen: -2,84 [-5,41;-0,26] und nach 52 Wochen -1,86 [-4,52;0,81]).

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bezüglich der Veränderung der täglichen Insulindosis.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Veränderung der täglichen Insulindosis wurden nicht in der Studie D1680C00003 berichtet.

Stationäre Behandlungen

Studie CV181057

Die stationären Behandlungen wurden nicht in der Studie CV181057 berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Studienpopulation

Die Studienpopulation zeigt hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC (HR [95%-KI]: 1,27 [1,07;1,51]). Bezüglich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris (HR [95%-KI]: 1,19 [0,89;1,61]), koronarer Revaskularisation (HR [95%-KI]: 0,92 [0,80;1,04]) und Hypoglykämie (HR [95%-KI]: 1,22 [0,82;1,83]) ergeben sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Gesamtzahl an hospitalisierten Patienten liegt in der Studienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied der Gruppen vor (OR [95%-KI]: 1,01 [0,95;1,09]). In der Studienpopulation lag die Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte für Patienten in der Saxagliptin+SOC-Gruppe bei durchschnittlich 16,3 Tagen. In der Vergleichsgruppe der mit Placebo+SOC behandelten Patienten lag dieser Wert im Mittel bei 15,2 Tagen. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,10 [-0,52;2,72]). Bei Betrachtung der einzelnen Ereignisse der stationären Aufenthalte betrug die mittlere Dauer in der Saxagliptin+SOC-Gruppe 8,5 Tage und in der Placebo+SOC-Gruppe 7,9 Tage. Der Gruppenunterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,60 [-0,01;1,21]).

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

Zielpopulation

Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 ergeben sich bezüglich der stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die HR inklusive zugehörigem 95%-Konfidenzintervall betragen für die stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz 1,50 [0,84;2,76], instabiler Angina pectoris 1,65 [0,71;4,13], koronarer Revaskularisation 0,90 [0,61;1,33] und Hypoglykämie 4,87 [0,79;93,30].

Darüber hinaus gibt es in der Zielpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an hospitalisierten Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,10 [0,89;1,37]). Die Dauer aller stationären Aufenthalte pro Patient dauerte im Mittel 17,4 Tage in der mit Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC behandelten Gruppe. In der mit Insulin+Metformin+Placebo+SOC behandelten Gruppe lag dieser Wert bei 14,5 Tage. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,9 [-1,35;7,15]). Ein einzelnes Ereignis eines stationären Aufenthaltes dauerte im Mittel 9,1 Tage in der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe und 7,1 Tage in der Insulin+Metformin+Placebo+SOC-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zuungunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (MWD [95%-KI]: 2,0 [0,35;3,65]). Unter Verwendung einer Irrelevanzschranke von 0,2 ist dieser Effekt gemessen anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,16 [0,03;0,29]).

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bezüglich der Veränderung der täglichen Insulindosis.

Weitere Folgekomplikationen

Studie CV181057

Weitere Folgekomplikationen wurden in der Studie CV181057 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Studienpopulation

Die Studienpopulation zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Folgekomplikationen Zeit bis zur ersten Amputation (HR [95%-KI]: 1,22 [0,89;1,70]), periphere Revaskularisation (HR [95%-KI]: 0,93 [0,65;1,33]), symptomatische renale Ereignisse (HR [95%-KI]: 1,08 [0,93;1,24]), chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation (HR [95%-KI]: 0,90 [0,61;1,32]) und Laserbehandlungen der Netzhaut (HR [95%-KI]: 1,52 [0,88;2,68]). Allerdings zeigt sich für die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Saxagliptin+SOC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,65 [0,57;0,74]). In der Studienpopulation ergibt sich zu allen betrachteten Zeitpunkten ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Behandlungsunterschied bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (52 Wochen:

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

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.

Zielpopulation

In Hinblick auf die Folgekomplikationen Amputation (HR [95%-KI]: 1,93 [0,80;5,09]), periphere Revaskularisation (HR [95%-KI]: 2,06 [0,81;5,85]), symptomatische renale Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,77 [0,46;1,27]), chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation (HR [95%-KI]: 0,50 [0,02;5,19]) und Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI]: 3,18 [0,97;14,17]) zeigen sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Studie D1680C00003.

Die Zielpopulation der Studie D1680C00003 weist zu allen betrachteten Zeitpunkten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (absolute Werte) auf. Der Gruppenunterschied Mittelwert samt 95%-Konfidenzintervall beträgt nach 52 Wochen -0,62 [-5,13;3,89], nach 104 Wochen -4,42 [-11,87;3,03] und zu Behandlungsende -3,93 [-11,37;3,51].

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie nach 52 Wochen zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 1,70 [1,10;2,63]). Ebenfalls statistisch signifikant unterscheiden sich die Gruppen in Hinblick auf die Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,56 [0,32;0,97]). Für alle anderen Veränderungen der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Auch hinsichtlich des Endpunkts weitere Folgekomplikationen zeigen sich im Rahmen der Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Gewichtsveränderung

Studie CV181057

Im Hinblick auf eine Gewichtszunahme von mehr als 5% zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu allen betrachteten Zeitpunkten. Nach 24 Wochen beträgt das Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall 2,29 [0,11;48,73] bei der Analyse exklusive Patienten mit Insulinerhöhung und 1,09 [0,10;12,26] bei der Analyse inklusive Patienten mit Insulinerhöhung. Nach 52 Wochen beträgt das OR [95%-KI] 1,52 [0,47;4,95] bei der Analyse inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung.

Hinsichtlich der Gewichtsreduktion von mehr als 5% können ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Nach 24 Wochen beträgt das Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall 5,20 [0,28;95,97] bei der Analyse exklusive Patienten mit Insulinerhöhung und 3,39 [0,40;28,81] bei der Analyse inklusive Patienten mit Insulinerhöhung. Nach 52 Wochen beträgt das OR [95%-KI] 0,96 [0,31;2,99] bei der Analyse inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung.

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bezüglich der Gewichtsveränderung.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtszunahme ($\geq 5\%$) zwischen beiden Behandlungsgruppen. In der Studienpopulation liegt das OR mit zugehörigen 95%-KI zu Woche 52 bei 1,06 [0,95;1,18], zu Woche 104 bei 1,06 [0,91;1,23] und zum Behandlungsende bei 1,00 [0,90;1,10].

Bezüglich der Gewichtszunahme ($>5\%$) kann in der Zielpopulation für die beiden Behandlungsgruppen in der Studie D1680C00003 zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Nach 52 Wochen beträgt das Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall 0,83 [0,59;1,17], nach 104 Wochen 0,73 [0,47;1,15] und zu Behandlungsende 0,83 [0,60;1,15].

Es zeigt hinsichtlich der Gewichtszunahme ($\geq 5\%$) keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen.

In der Studienpopulation zeigen sich zu Woche 52 und zu Woche 104 keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtsreduktion ($\geq 5\%$) zwischen beiden Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] zu Woche 52: 1,00 [0,89;1,11] bzw. OR [95%-KI] zu Woche 104: 0,94 [0,82;1,08]). Zum Behandlungsende ergibt sich ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zuungunsten von Saxagliptin+SOC (OR [95%-KI]: 0,90 [0,81;0,99]).

Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 können zu allen Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtsreduktion (>5%) gezeigt werden. Nach 52 Wochen beträgt das Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall 0,85 [0,58;1,23], nach 104 Wochen 1,10 [0,71;1,69] und zu Behandlungsende 0,95 [0,69;1,32].

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie CV181057

Für die Studie CV181057 sind keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorhanden.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Studie D1680C00003 einerseits deskriptiv als Antworten auf den EQ-5D-Fragebogen und 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 Zielpopulation der Studie D1680C00003 gibt es zu keinem der betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede bezüglich des EQ-5D VAS.

Unerwünschte Ereignisse

Studie CV181057

In der Studie CV181057 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 24 Wochen inklusive/exklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis und bei 52 Wochen inklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis. Nach 24 Wochen beträgt das Odds Ratio und 95%-KI exklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse 0,86 [0,48;1,52], Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse 0,63 [0,18;2,13] und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 0,80 [0,13;4,90]. Nach 24 Wochen beträgt das OR und 95%-KI inklusive der Patienten mit

erhöhter Insulindosis für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse 0,83 [0,47;1,49], Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse 0,70 [0,23;2,09] und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 1,08 [0,19;6,02]. Nach 52 Wochen beträgt das OR und 95%-KI inklusive der Patienten mit erhöhter Insulindosis für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse 0,82 [0,45;1,49], Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse 0,55 [0,22;1,38] und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 1,35 [0,26;7,16].

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Studienpopulation

Die Studienpopulation zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Gruppen in Bezug auf die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,00 [0,94;1,07]) sowie die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,02 [0,95;1,10]) und den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,98 [0,85;1,13]). Darüber hinaus zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall beträgt dabei für die verringerte Lymphozytenanzahl (OR [95%-KI]: 1,24 [0,82;1,88]), verringerte Thrombozytenzahl (OR [95%-KI]: 0,84 [0,58;1,20]), schwerwiegende Infektionen (OR [95%-KI]: 1,03 [0,91;1,16]), opportunistische Infektion (OR [95%-KI]: 0,61 [0,36;1,03]), Überempfindlichkeitsreaktionen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,74;1,30]), Auffälligkeiten der Leber (OR [95%-KI]: 0,81 [0,57;1,16]), Knochenbrüche (OR [95%-KI]: 1,00 [0,83;1,19]), Hautreaktionen (OR [95%-KI]: 0,94 [0,79;1,13]), Pankreatitis (OR [95%-KI]: 1,09 [0,66;1,79]) und Auffälligkeiten der Nieren (OR [95%-KI]: 1,14 [1,00;1,31]).

Es zeigt sich für die Studienpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen bezüglich der Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, der Studienabbrüche aufgrund von UE und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse.

Ergänzend wurden für die Studienpopulation die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class dargestellt. Für die Studienpopulation ergibt sich bezüglich der kardialen Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,90 [0,82;0,99]) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Saxagliptin+SOC-Gruppe. Für die Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 1,13 [1,02;1,25]). Für alle anderen unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (OR [95%-KI]: 0,95 [0,82;1,09]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (OR [95%-KI]: 1,03 [0,95;1,11]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (OR [95%-KI]: 0,96 [0,88;1,05]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,94;1,08]), Verletzung,

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

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.

Zielpopulation

Auch in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 können keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,02 [0,79;1,32]), der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,03 [0,82;1,29]) und den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (0,92 [0,55;1,52]) zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse können in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Studie D1680C00003 gezeigt werden. Das Odds Ratio mit 95%-KI beträgt für die verringerte Lymphozytenanzahl 0,71 [0,16;3,19], verringerte Thrombozytenzahl 0,95 [0,35;2,55], schwerwiegende Infektion 1,21 [0,82;1,76], opportunistische Infektion 0,63 [0,11;3,80], Überempfindlichkeitsreaktion 1,59 [0,58;4,40], Auffälligkeiten der Leber 0,32 [0,03;3,05], Knochenbrüche 1,44 [0,76;2,73], Hautreaktionen 0,91 [0,53;1,57], Pankreatitis 0,95 [0,06;15,23] und Auffälligkeiten der Nieren 0,87 [0,54;1,39].

Es zeigt sich für die Zielpopulation keine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen bezüglich der Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, der Studienabbrüche aufgrund von UE und der UE von speziellem Interesse.

Ergänzend wurden für die Zielpopulation die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class dargestellt. Bezüglich der Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (OR [95%-KI]: 0,97 [0,62;1,54]), kardiale Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,81 [0,59;1,11]), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (OR [95%-KI]: 1,08 [0,61;1,91]), Augenerkrankungen (OR [95%-KI]: 1,16 [0,80;1,70]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (OR [95%-KI]: 0,98 [0,76;1,28]), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (OR [95%-KI]: 1,04 [0,77;1,40]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,99 [0,80;1,23]), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,73;1,41]), Untersuchungen (OR [95%-KI]: 0,86 [0,61;1,22]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (OR [95%-KI]: 1,08 [0,88;1,32]), Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes (OR [95%-KI]: 1,12 [0,88;1,42]), Erkrankungen des Nervensystems (OR [95%-KI]: 1,03 [0,79;1,35]), Psychiatrische Erkrankungen (OR [95%-KI]: 1,11 [0,68;1,83]), Nieren- und

Harnwegserkrankungen (OR [95%-KI]: 1,04 [0,73;1,49]), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (OR [95%-KI]: 0,91 [0,66;1,25]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (OR [95%-KI]: 1,06 [0,76;1,47]), Gefäßerkrankungen (OR [95%-KI]: 0,90 [0,65;1,23]) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-104: 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 4-105: 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 4-106: 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 4-107: 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 4-108: 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.

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

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*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 4-109: 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 4-110: 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 4-111: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen vorgelegt.

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 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.

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.

In die Zusatznutzenbewertung von Komboglyze® in der Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus Insulin+Metformin wurden die Studien CV181057 und D1680C00003 eingeschlossen. Diese sind randomisierte, kontrollierte Studien und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib.

In die Studie CV181057 wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzuckerspiegel mit Insulin oder in Kombination mit Insulin+Metformin nicht ausreichend kontrolliert wurde. Für die Nutzenbewertung wurde nur die Teilpopulation der Studie untersucht, die mit der Kombination von Insulin+Metformin+Saxagliptin bzw. Insulin+Metformin+Placebo behandelt wurde. Eine weitere Reduzierung der Teilpopulation war aufgrund der zugelassenen Dosierung von Komboglyze® (2 x täglich Komboglyze® 2,5 mg/850 mg oder Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg) notwendig. Es wurden in beide Behandlungsgruppen Patienten ausgeschlossen, die Metformin <1700 mg/Tag erhielten, da diese Dosierung unter der per Zulassung empfohlenen Anwendung von Komboglyze® nicht erreichbar ist. Diese Subpopulation schmälert nicht die Evidenzstufe, da unter anderem auch eine gemäß Protokoll stratifizierte Randomisierung bezüglich der Metformin-Einnahme stattgefunden hat.

In die Studie D1680C00003 wurden erwachsene Patienten (≥40 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus, mit einem HbA1c >6,5% und <12% und einem hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder multiple Risikofaktoren) eingeschlossen. Die Patienten mit unterschiedlichen antidiabetischen Vorbehandlungen inklusive Insulin wurden zu Saxagliptin bzw. Placebo randomisiert. Zudem war während der gesamten Studie eine optimierte Begleittherapie (Standard of Care, SOC) sowohl bezüglich Diabetes als auch kardiovaskulären Erkrankungen erlaubt. Um einen Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin zeigen zu können, wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Dabei wurden in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit Metformin ≥1700 mg und Insulin vorbehandelt waren, was der Komboglyze®-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min wurden ausgeschlossen, da Komboglyze® bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (AstraZeneca, 2015). Ergänzend zum Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Gesamtstudienpopulation der Studie D1680C00003 herangezogen, da diese die beste verfügbare Evidenz hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin darstellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens für

die Studie D1680C00003 wird jedoch nur die Zielpopulation herangezogen, da diese dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

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

Eine Meta-Analyse wurde für die Studien CV181057 und D1680C00003 nicht durchgeführt, da sich das Design und die eingeschlossen Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene weisen die Studien ein niedriges Verzerrungspotential auf. 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 hingegen keine Berücksichtigung. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Zur Erfüllung der Anforderungen an das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß G-BA und IQWiG-Vorgaben sind im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Post-hoc-Analysen 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 inkl. Angabe von 95%-Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten bzw. den 95%-Konfidenzintervallen, ohne, dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. Auch wurden post hoc statistische Tests unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Effektschätzer und Signifikanzen, die für die Verlängerungsphase einer Studie berechnet werden, müssen mit besonderer Vorsicht interpretiert werden, da der Anteil der Patienten, die die Studie abbrechen oder eine Notfall-Medikation erhalten, in der Verlängerungsphase ansteigt.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Komboglyze® eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse, Aussagen gemacht werden, die für jede Einzel-Studie als Hinweis gewertet werden.

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 in diesem Anwendungsgebiet betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) zugelassen, 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 (AstraZeneca, 2015).

Therapeutischer Bedarf

Einer der wesentlichen Vorteile von Insulin ist das Fehlen einer Wirksamkeitshöchstgrenze. Zugleich erhöht sich bei steigender Dosis aber auch das Risiko für die wichtigsten Nebenwirkungen Hypoglykämie und Gewichtszunahme. Da sich bei hohem Insulinbedarf eine gute Glukosesenkung kaum ohne teilweise schwere Hypoglykämien erreichen lässt, fordert diese Situation Kompromisse, in der Regel zulasten der Glukoseeinstellung.

Die Problematik des Stellenwerts von Insulin im Therapiealgorithmus spiegelt sich u. a. in der Existenz zweier unterschiedlicher Entscheidungswege in der NVL wider: während die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM) bereits nach Ausschöpfen von Metformin eine Insulintherapie in Erwägung zieht, sieht die DDG diese Option erst für ein späteres Stadium vor. Und während die DEGAM für einen oralen Kombinationspartner keine Alternative zu Metformin sieht, empfiehlt die DDG außerdem DPP-4-Inhibitoren bzw. SGLT-2-Inhibitoren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Gemeinsam ist beiden Wegen der Gedanke, Insulin nur mit solchen OAD zu kombinieren, die kein oder nur ein geringes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme mit sich bringen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetiker, die bei unzureichender glykämischer Kontrolle unter Insulin in Kombination mit Metformin als Add-on-Therapie zu Insulin+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 (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® als Kombinationstherapie mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Insulin+Metformin)

Die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sind die Gesamtmortalität, kardio- bzw. zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, das Auftreten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, die Änderung der täglichen Insulindosis, stationäre Behandlungen, weitere Folgekomplikationen, Gewichtsveränderungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierfür wurde auch der zusammengesetzte Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<7,5%) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ hinzugezogen. Für die Beurteilung der Hypoglykämieraten muss das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c-Wert) bekannt sein. Durch die gemeinsame Betrachtung beider Komponenten kann beurteilt werden, ob geringere Hypoglykämieraten nicht lediglich auf eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zurückzuführen sind.

Die in der folgenden Beschreibung des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation (Zielpopulation) umfasst diejenigen Patienten, die mit Insulin sowie mit Metformin+Saxagliptin in der für Komboglyze® möglichen Tagesdosis von ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurden und keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung (definiert als Kreatinin-Clearance < 60 mL/min) aufwiesen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf der RCT CV181057 und der RCT D1680C00003 (SAVOR–TIMI 53).

Die Studie CV181057 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase IIIb-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit Insulin oder in Kombination mit Insulin+Metformin zu untersuchen. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckerspiegel durch Insulin allein oder Insulin in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte (HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$). Randomisiert erhielten 455 Patienten in einem 2:1 Zuteilungsverhältnis zusätzlich zu Insulin±Metformin entweder Saxagliptin oder Placebo, stratifiziert nach der Einnahme von Metformin (ca. 70% der Studienteilnehmer erhielten Metformin). Die Studie wurde untergliedert in eine Lead-In-Phase, eine Kurzzeitphase (24 Wochen) und eine Langzeitphase (52 Wochen, inklusive der 24 Wochen Kurzzeitphase). Für diese Nutzenbewertung wurden die Studiendaten ausschließlich für die Zielpopulation ausgewertet. Alle Patienten in der Zielpopulation wiesen unter einer Vortherapie mit Insulin und mindestens 1700 mg Metformin einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker auf und hatten keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung. Da diese Studie sowohl mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch mit der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist sie für einen direkten Vergleich geeignet.

Die große, internationale, randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) 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. Dabei erhielten die Patienten nach Randomisierung zu Saxagliptin oder Placebo eine patientenindividuelle Standardtherapie (SOC), die verschiedene antidiabetische Behandlungsmöglichkeiten umfasste. In beiden Behandlungsarmen konnte die antihyperglykämische Therapie (mit Ausnahme von DPP-4-Inhibitoren) nach Ermessen des behandelnden Arztes über den gesamten Studienverlauf frei angepasst werden. Damit war auch die Möglichkeit, die Insulindosis an individuelle Notwendigkeiten anzupassen, in vollem Umfang gegeben. 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 von Komboglyze® zu bestärken.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden für die Studie D1680C00003 die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation sowie für die Zielpopulation dargestellt. Es werden Patienten betrachtet, die mit Insulin+Metformin vorbehandelt waren und die im Rahmen der Studie entweder Saxagliptin+SOC oder Placebo+SOC hinzu bekommen haben. Die Ableitung des Zusatznutzens für die Studie D1680C00003 erfolgt auf Basis dieser Zielpopulation, da diese dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Diese Studie ist daher für einen direkten Vergleich geeignet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden für die Studie D1680C00003 zusätzlich die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation dargestellt, um die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse für die Zielpopulation in den Kontext der Gesamtstudie zu stellen, da diese die größte Evidenz für die kardiovaskuläre Sicherheit bietet. Die neuen Daten der Studie D1680C00003 zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin werden im vorliegenden Dossier zu Komboglyze® dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, um die Befristungsgründe bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit der ersten, positiven Bewertung auszuräumen und den vom G-BA zugesprochenen Zusatznutzen von Komboglyze® zu bestärken.

Betrachtung der Gesamtmortalität*Studie CV181057*

Für die Studie CV181057 wurde der Endpunkt Gesamtmortalität als Todesfälle im Zuge der unerwünschte Ereignisse berichtet und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse erhoben, wodurch kein Zusatznutzen ableitbar ist.

Studie D1680C0003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Studie D1680C0003 zeigte sich sowohl für die Studienpopulation als auch für die Zielpopulation bezüglich der Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

Gesamtbeurteilung der Gesamtmortalität

Dies bedeutet, dass Komboglyze® die Gesamtmortalität im Vergleich zur Standardtherapie nicht verändert. Diese Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin kein substanzeigenes Risiko bezüglich der Gesamtmortalität birgt und bestätigen die Sicherheit von Komboglyze®. Daraus ergibt sich für die Gesamtmortalität durch die Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine statistisch signifikante Veränderung der Lebensdauer, so dass sich für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden 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, 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, zumindest soll ausgeschlossen werden können, dass sich die Behandlung negativ auf das kardiovaskuläre Risiko der Patienten auswirkt. Deshalb 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. Des Weiteren sollten aber auch Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse sowie die Notwendigkeit einer Revaskularisation und die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz sollen einbezogen werden.

Auch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) stellt weitergehende Anforderungen an Studien für die Zulassung neuer Antidiabetika. Gemäß der im Jahr 2008 verabschiedeten Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New

Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes (FDA, 2008b) fordert die FDA Maßnahmen, die bereits in den Zulassungsstudien die Erfassung eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos ermöglicht. Dazu sollte 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 Revaskularisierung gebildet werden.

Weiterhin sollten Patienten mit höherem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in die Zulassungsstudien eingeschlossen werden (längere Diabetesdauer, ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung). Die Studien sollten grundsätzlich so aufgesetzt sein, dass Meta-Analysen durchgeführt werden können und es sollte bereits prospektiv ein Protokoll für die statistischen Methoden der Meta-Analyse angelegt werden. Um die kardiovaskuläre Sicherheit adäquat beurteilen zu können, ist in der Regel eine Studiendauer von mindestens zwei Jahren notwendig. Wenn für einen Wirkstoff die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit nicht einwandfrei nachgewiesen werden kann, wird keine Zulassung erteilt oder eine Post-Marketing Studie zur Sicherheit des Wirkstoffs notwendig. Da der Zulassungsantrag für Saxagliptin bereits bei der FDA eingegangen war, als die Guidance im Dezember 2008 erschien, war eine Anpassung des Phase-II- und Phase-III-Studienprogramms nicht mehr möglich. Die Studie D1680C00003 wurde daher nach der Zulassung von Saxagliptin gemäß den Auflagen der FDA durchgeführt, um die kardio- und zerebrovaskulären Risiken der Behandlung abzubilden.

Die Studie D1680C00003 erfüllt somit die von den europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörden geforderten Kriterien und stellt die wichtigste Evidenz zur Evaluierung des kardiovaskulären Risikos unter einer Behandlung mit Saxagliptin dar.

Studie CV181057

In der Studie CV181057 konnte weder nach 24 noch nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin+Metformin+Saxagliptin und Insulin+Metformin+Placebo hinsichtlich kardialer Ereignisse beobachtet werden. Das gilt sowohl für die Gesamtheit der Patienten als auch für die Population derjenigen Patienten, die keine erhöhte Insulindosis erhalten hatten.

Die Studie CV181057 war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in den Sicherheitsendpunkten zu zeigen. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an kardialen Ereignissen hat dieser Endpunkt nur eine geringe Aussagekraft. Zur Beschreibung der kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität wird daher primär die 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®.

Für den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Zielpopulation in der Studie D1680C00003.

Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten für die Zielpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den nicht tödlichen Myokardinfarkten (HR [95%-KI]: 0,58 [0,33;0,99]) zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Ebenso zeigte sich bei Betrachtung aller Myokardinfarkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,58 [0,34;0,97]) zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe. Bezüglich des kardiovaskulären Todes, des nicht tödlichen Schlaganfalls und aller Schlaganfälle zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbeurteilung der kardio-/ zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität

Ein Myokardinfarkt ist ein lebensbedrohliches Ereignis, das häufig mit Atemnot, starken Schmerzen und Todesangst einhergeht. Die Folgen sind in der Regel Krankenhausaufenthalte, oft invasive Behandlungen wie Stent- und Bypass-Operationen sowie häufig bleibende Folgeschäden und ein erhöhtes Risiko einen weiteren Infarkt zu erleiden.

Die Vermeidung von Myokardinfarkten (nicht tödliche Myokardinfarkte und alle Myokardinfarkte) stellt daher eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für Komboglyze® ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Zur Prävention von Folgekomplikationen empfiehlt die aktuelle NVL einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% bis 7,5% anzustreben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Kann dieser Zielwert unter einer Kombinationstherapie mit OAD oder OAD und GLP-1-Agonisten nicht erreicht werden, wird die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

In der großen klinischen Studie 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). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar.

Für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien ist die Studie CV181057 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 CV181057

In der Studie CV181057 war die Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c, in der Behandlungsgruppe der mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten statistisch signifikant besser als in der mit Insulin+Metformin+Placebo behandelten Behandlungsgruppe. Allerdings lagen die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter -0,35%, so dass aus den Ergebnissen kein Vorteil abgeleitet werden kann. Beim Auftreten von Hypoglykämien gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer HbA1c-Wert Senkung unter 7,5% ohne Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

In der Zielpopulation der Studie D1680C00003 wird ebenfalls bei Patienten, die Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, beobachtet. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht klinisch relevant, da die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter der Relevanzschwelle von -0,35% liegen. Beim Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gibt es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien kein Zusatznutzen vor.

Bezüglich der Senkung des HbA1c-Wertes unter 7,5% ohne Hypoglykämien zeigt sich in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbeurteilung der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze[®] vor.

Betrachtung der Veränderung der täglichen Insulindosis

Bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulintherapie indiziert ist, besteht zumeist eine erhöhte periphere Insulinresistenz, die nur durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut überwunden werden kann (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009). Auf Dauer ist häufig eine Erhöhung der täglichen Insulindosis notwendig, wodurch auch das Risiko für das Auftreten der Nebenwirkungen der Insulintherapie steigen kann. Zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen zählen dabei das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Zudem konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass gerade die genannten Nebenwirkungen mit einer geringeren Therapiezufriedenheit assoziiert sind. Auch der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die

häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten können Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten haben (Farmer et al., 2011). Die Senkung der täglichen Insulindosis ist somit patientenrelevant.

Studie CV181057

Bezüglich der Veränderung der täglichen Insulindosis zeigte die Studie CV181057, dass der tägliche Insulinbedarf bei Patienten, die mit Insulin+Metformin+Saxagliptin (MW: 1,3 IE/Tag zu Woche 24) behandelt wurden, geringfügiger anstieg als dies bei Patienten der Fall war, die mit Insulin+Metformin+Placebo (MW: 4,1 IE/Tag zu Woche 24) behandelt wurden. Dieser Unterschied war nach 24 Wochen statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant. Nach 52 Wochen blieb dieser Effekt tendenziell erhalten, war jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Der Endpunkt Veränderung der täglichen Insulindosis wurde in Studie D1680C00003 nicht berichtet.

Gesamtbeurteilung der Veränderung der täglichen Insulindosis

Für die Veränderung der täglichen Insulindosis ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze®.

Betrachtung von stationären Behandlungen

Studie CV181057

Der Endpunkt stationären Behandlungen wurde in Studie CV181057 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigt hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und Hypoglykämie keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Gesamtzahl an hospitalisierten Patienten liegt in der Studienpopulation ebenfalls 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 Studienpopulation 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 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 HR) unter Behandlung mit Saxagliptin prädiktiv sind (AstraZeneca, 2015).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Studie D1680C00003, 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 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 Phase 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-Inhibitor gegenüber einem Sulfonylharnstoff gab. Ebenso wenig gab es einen Zusammenhang zwischen der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Sitagliptin (Fu et al., 2016). Eine andere kürzlich veröffentlichte Studie – "Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs" – führte zu dem Schluss, dass bei den Verwendern von Saxagliptin oder Sitagliptin kein höheres Risiko für Herzinsuffizienz beobachtet wurde als für ausgewählte andere antihyperglykämische Wirkstoffe (Toh et al., 2016).

Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Anteils an hospitalisierten Patienten.

Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 ergaben sich bezüglich der stationären Behandlungen aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und

Hypoglykämie ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Dauer aller stationären Aufenthalte pro Patient. Die Dauer der stationären Aufenthalte unterschied sich statistisch signifikant, war jedoch nicht klinisch relevant.

Gesamtbeurteilung der stationären Behandlungen

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

Betrachtung der weiteren Folgekomplikationen

Neben der bereits berichteten erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität treten bei Typ-2-Diabetikern weitere Folgekomplikationen im Krankheitsverlauf auf, wobei am häufigsten Vaskulopathien, Neuropathien, Nephropathien und Retinopathien auftreten. Diese Folgeerkrankungen beeinflussen die Krankheitsschwere, schränken die Lebenserwartung der Patienten ein und sind daher von hoher Relevanz.

Studie CV181057

Der Endpunkt weiteren Folgekomplikationen wurde in Studie CV181057 nicht berichtet.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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 der Studie D1680C00003 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Amputation und bezüglich der peripheren Revaskularisation.

Hinsichtlich der symptomatischen renalen Ereignisse, chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation zeigten sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Studie D1680C00003. Zu keinem der betrachteten Zeitpunkte trat ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten auf.

Hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Zielpopulation bezüglich der Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie nach 52 Wochen zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]:

1,70 [1,10;2,63]). Ebenfalls statistisch signifikant unterschieden sich die Gruppen in Hinblick auf die Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen zugunsten der Insulin+Metformin+Saxagliptin+SOC-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,56 [0,32;0,97]).

Für alle anderen Veränderungen der Albuminurie im Vergleich zum Ausgangswert zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In Bezug auf die Zeit bis zur ersten Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie ergab sich in der Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbeurteilung der weiteren Folgekomplikationen

Der statistisch signifikante Vorteil bezüglich der Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie nach 52 Wochen und der Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen stellt eine bisher nicht erreichte Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen dar. Dies ist für die Patienten besonders wichtig, da eine Verschlechterung der Nierenfunktion schlussendlich zu Nierenversagen und zur Notwendigkeit einer Dialysebehandlung führen kann. Diese Konsequenzen sind für den Patienten ausgesprochen belastend und verursachen hohe Kosten für die Krankenversicherungen.

Bezüglich der weiteren Folgekomplikationen (Vorteil bei Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie sowie Änderung von Mikro- zu Makroalbuminurie im Sinne einer Vermeidung der Verschlechterung der Nierenfunktion) ergibt sich daher für Komboglyze® ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Adipositas, insbesondere die viszerale/abdominelle Adipositas, ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung und die Verschlechterung eines Typ-2-Diabetes mellitus (Freemantle et al., 2008). Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher eine wichtige Grundlage der Diabetestherapie. Einige Therapieoptionen haben diesbezüglich günstige Wirkungen, wie die OAD Metformin oder DPP-4-Inhibitoren. Einige andere Wirkstoffklassen wirken sich eher ungünstig auf das Körpergewicht aus, wie etwa Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Pioglitazon (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014), weshalb auch in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht.

Studie CV181057

Bezüglich der Gewichtszunahme (>5%) zeigt sich für die beiden Behandlungsgruppen in der Zielpopulation in Studie CV181057 zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied.

Für eine Gewichtsreduktion (>5%) zeigt sich für die beiden Behandlungsgruppen in der Zielpopulation in Studie CV181057 ebenfalls zu keinem der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

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

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt Gewichtsveränderung weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze[®] ableiten.

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D)*Studie CV181057*

Für die Studie CV181057 sind keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorhanden.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Studie D1680C00003 einerseits deskriptiv als Antworten auf den EQ-5D-Fragebogen und als Änderung des EQ-5D VAS dargestellt. Für die Zielpopulation der Studie D1680C00003 gibt es zu keinem der betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikante Behandlungsunterschiede bezüglich des EQ-5D VAS.

Gesamtbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Somit kann für diesen Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze[®] abgeleitet werden.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse*Studie CV181057*

In der Studie CV181057 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Studie D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)

Die Studienpopulation der Studie D1680C00003 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Behandlungsgruppen 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 der Studie D1680C00003 ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Auch bezüglich der in der Studie D1680C00003 betrachteten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse haben sich in der Zielpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt. Bezüglich der Auffälligkeiten der Leber liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Damit ergibt sich hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Komboglyze®.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen in den Studien CV181057 und D1680C00003 zeigten in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Tabelle 4-113: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	CV181057	D1680C00003 (ZP)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Gesamtmortalität (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,89 [0,54;1,46]	Kein ZN/Schaden
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität			
Kardiale Ereignisse (OR [95%-KI])	2,75 [0,31;23,98] ^{5,6} 2,75 [0,31;23,98] ^{5,7} 2,22 [0,46;10,73] ^{1,7}	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Kombinierter Endpunkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,77 [0,53;1,12]	Kein ZN/Schaden
Kardiovaskulärer Tod (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,83 [0,45;1,51]	Kein ZN/Schaden
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,58 [0,33;0,99]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Nicht tödlicher Schlaganfall (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,10 [0,52;2,35]	Kein ZN/Schaden
Alle Myokardinfarkte (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,58 [0,34;0,97]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Alle Schlaganfälle (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,02 [0,49;2,14]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien			
HbA1c-Senkung (MWD (SE) [95%-KI])	-0,34 (0,120) [-0,58;-0,10] ^{5,6,a} -0,29 (0,122) [-0,53;-0,05] ^{5,7,a} -0,30 (0,134) [-0,57;-0,04] ^{1,7,a}	-0,35 (0,067) [-0,49;-0,22] ^{1,a} -0,29 (0,069) [-0,43;-0,16] ^{2,a} -0,29 (0,069) [-0,43;-0,16] ^{3,a}	Kein ZN/Schaden
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	9,72 [0,55;170,90] ^{5,6} 4,50 [0,55;36,70] ^{5,7} 3,44 [0,75;15,79] ^{1,7}	0,97 [0,71;1,33] ¹ 1,08 [0,81;1,44] ² 1,15 [0,86;1,52] ³	Kein ZN/Schaden
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	1,63 [0,07;40,45] ^{5,6} 1,63 [0,07;40,45] ^{5,7} 1,63 [0,07;40,45] ^{1,7}	1,30 [0,69;2,44]	Kein ZN/Schaden
Gemeinsame Betrachtung	kein Zusatznutzen ^{5,6} kein Zusatznutzen ^{5,7} kein Zusatznutzen ^{1,7}	kein Zusatznutzen ¹ kein Zusatznutzen ² kein Zusatznutzen ³	Kein ZN/Schaden
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI])	0,59 [0,11;3,05] ^{5,6} 0,59 [0,11;3,05] ^{5,7} 1,08 [0,25;4,66] ^{1,7}	1,45 [0,81;2,57] ¹ 1,35 [0,75;2,44] ² 1,13 [0,67;1,92] ³ 1,23 [0,74;2,06] ⁸	Kein ZN/Schaden

Endpunkt	CV181057	D1680C00003 (ZP)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Veränderung der täglichen Insulindosis (MWD (SE) [95%-KI])	-2,7 (1,18) [-5,0;-0,4] ^{5,a} -1,58 (1,866) [-5,26;2,09] ¹	Nicht erhoben	Kein ZN/Schaden
Stationäre Behandlungen			
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von...			
Herzinsuffizienz (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,50 [0,84;2,76]	Kein ZN/Schaden
instabiler Angina Pectoris (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,65 [0,71;4,13]	Kein ZN/Schaden
koronarer Revaskularisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,90 [0,61;1,33]	Kein ZN/Schaden
Hypoglykämie (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	4,87 [0,79;93,30]	Kein ZN/Schaden
Patienten mit stationärem Aufenthalt (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,10 [0,89;1,37]	Kein ZN/Schaden
Gesamtdauer pro Patient (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	2,9 (2,170) [-1,35;7,15]	Kein ZN/Schaden
Dauer pro Aufenthalt (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	2,0 (0,842) [0,35;3,65]^a	Kein ZN/Schaden
Weitere Folgekomplikationen			
Zeit bis zur/zum ersten...			
Amputation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,93 [0,80;5,09]	Kein ZN/Schaden
peripheren Revaskularisation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	2,06 [0,81;5,85]	Kein ZN/Schaden
symptomatischen renalen Ereignis (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,77 [0,46;1,27]	Kein ZN/Schaden
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,50 [0,02;5,19]	Kein ZN/Schaden
Laserbehandlung der Netzhaut (HR [95%-KI])	Nicht erhoben	3,18 [0,97;14,17]	Kein ZN/Schaden
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin –Quotienten (MWD (SE) [95%-KI])	Nicht erhoben	-0,62 (2,3023) [-5,13;3,89] ¹ -4,42 (3,8036) [-11,87;3,03] ² -3,93 (3,7936) [-11,37;3,51] ³	Kein ZN/Schaden

Endpunkt	CV181057	D1680C00003 (ZP)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Änderungen der Albuminurie ⁴			
Mikro- zu Normoalbuminurie (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	1,70 [1,10;2,63]¹	Hinweis auf geringen ZN
Mikro- zu Makroalbuminurie (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	0,56 [0,32;0,97]²	Hinweis auf geringen ZN
Gewichtsveränderung			
Patienten mit Gewichtszunahme um >5% (OR [95%-KI])	2,29 [0,11;48,73] ^{5,6} 1,09 [0,10;12,26] ^{5,7} 1,52 [0,47;4,95] ^{1,7}	0,83 [0,59;1,17] ¹ 0,73 [0,47;1,15] ² 0,83 [0,60;1,15] ³	Kein ZN/Schaden
Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (OR [95%-KI])	5,20 [0,28;95,97] ^{5,6} 3,39 [0,40;28,81] ^{5,7} 0,96 [0,31;2,99] ^{1,7}	0,85 [0,58;1,23] ¹ 1,10 [0,71;1,69] ² 0,95 [0,69;1,32] ³	Kein ZN/Schaden
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)⁴	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate UE (OR [95%-KI])	0,86 [0,48;1,52] ^{5,6} 0,83 [0,47;1,49] ^{5,7} 0,82 [0,45;1,49] ^{1,7}	1,02 [0,79;1,32]	Kein ZN/Schaden
Gesamtrate SUE (OR [95%-KI])	0,63 [0,18;2,13] ^{5,6} 0,70 [0,23;2,09] ^{5,7} 0,55 [0,22;1,38] ^{1,7}	1,03 [0,82;1,29]	Kein ZN/Schaden
Studienabbrüche aufgrund von UE (OR [95%-KI])	0,80 [0,13;4,90] ^{5,6} 1,08 [0,19;6,02] ^{5,7} 1,35 [0,26;7,16] ^{1,7}	0,92 [0,55;1,52]	Kein ZN/Schaden
UE von speziellem Interesse ⁴ (OR [95%-KI])	Nicht erhoben	Nicht statistisch signifikant	Kein ZN/Schaden
<p>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</p> <p>a: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch und oder Fazit-relevant</p> <p>¹ 52 Wochen</p> <p>² 104 Wochen</p> <p>³ Behandlungsende</p> <p>⁴ Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet</p> <p>⁵ 24 Wochen</p> <p>⁶ Exklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis</p> <p>⁷ Inklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis</p> <p>⁸ LOCF</p>			

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens von Komboglyze® als Kombinationstherapie mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Insulin+Metformin)

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus weisen häufig makro- und mikrovaskuläre Begleit- und Folgeerkrankungen auf (Häussler et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei Typ-2-Diabetes-Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Matthaei et al., 2009; Häussler et al., 2010; Kellerer und Häring, 2011); beispielsweise ist die Rate für kardiovaskulären Tod bei Typ-2-Diabetes-Patienten etwa 1,7 mal höher als bei Erwachsenen ohne Diabetes (American Diabetes Association, 2016). Makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen resultieren in Schädigungen der großen und kleinen Blutgefäße. Insbesondere infolge von arteriosklerotischer Verengung der Herzkranzgefäße kommt es zu einer schlechteren Durchblutung und somit zu einer Sauerstoffmangelversorgung des Herzmuskels. Hierdurch ist das makrovaskuläre Risiko vor allem für koronare Herzkrankheiten, Myokardinfarkt, Schlaganfälle sowie periphere arterielle Verschlusskrankheiten deutlich erhöht. Der mit dem Typ-2-Diabetes mellitus vielfach einhergehende Bluthochdruck steigert das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten zusätzlich. So weisen Typ-2-Diabetes-Patienten mit arterieller Hypertonie ein viermal höheres kardiovaskuläres Risiko als Nicht-Diabetiker auf. Todesursache ist bei etwa 50% der Betroffenen ein Myokardinfarkt bei koronarer Herzkrankheit und in 30% der Fälle ein Schlaganfall (dokteronline.com, 2014).

Ein Myokardinfarkt ist für den Betroffenen ein lebensbedrohliches Ereignis, das häufig mit Atemnot, starken Schmerzen und Todesangst einhergeht. Die Folgen sind Krankenhauseinweisungen, oft invasive Behandlungen wie Stent- und Bypass-Operationen sowie häufig bleibende Folgeschäden und ein erhöhtes Risiko einen weiteren Infarkt zu erleiden. Bei Diabetes-Patienten weisen Myokardinfarkte oftmals einen atypischen und symptomarmen Verlauf auf und werden daher erst verzögert erkannt und behandelt (Davis et al., 2004). Die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen stellt daher ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch antidiabetische Wirkstoffe sollte daher ausgeschlossen werden (EMA, 2012). Weiterhin weist die EMA in ihrer Richtlinie zur Durchführung von Studien im Bereich Diabetes mellitus (EMA, 2012) darauf hin, dass neue Antidiabetika vorzugsweise einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren haben sollten. Auch die FDA fordert seit 2008 den Ausschluss eines inakzeptablen kardiovaskulären Risikos von neuen antidiabetischen Arzneimitteln bereits vor Marktzulassung (FDA, 2008b). Die Studie D1680C00003 war als Langzeit-Studie zur Untersuchung der kardio- bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität unter einer Saxagliptintherapie zusätzlich zu einer optimierten Begleittherapie (Standard of Care, SOC) im Vergleich zu einer optimierten Begleittherapie ohne Saxagliptin angelegt. Die Ergebnisse der Studie D1680C00003 – zusammen mit denen der Studie CV181057 – weisen den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze®, insbesondere unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Langzeit-Sicherheitsdaten, nach.

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung ergibt sich mit der Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit insgesamt für Komboglyze® **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Komboglyze® in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin.** Dies ergibt sich zum einen aus dem oben beschriebenen Vorteil bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Symptome hinsichtlich der Myokardinfarkte. Ein Myokardinfarkt ist ein lebensbedrohliches Ereignis, das häufig mit Atemnot, starken Schmerzen und Todesangst einhergeht. Die Folgen sind in der Regel Krankenhausaufenthalte, oft invasive Behandlungen wie Stent- und Bypass-Operationen sowie häufig bleibende Folgeschäden und ein erhöhtes Risiko einen weiteren Infarkt zu erleiden. Des Weiteren besteht ein Vorteil bezüglich der Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen hinsichtlich der weiteren Folgekomplikationen, der sich in einem Vorteil bezüglich der Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie sowie der Änderung von Mikro- zu Makroalbuminurie ausdrückt. Dies ist für die Patienten besonders wichtig, da eine Verschlechterung der Nierenfunktion schlussendlich zu Nierenversagen und zur Notwendigkeit einer Dialysebehandlung führen kann. Diese Konsequenzen sind für den Patienten ausgesprochen belastend und verursachen darüber hinaus hohe Kosten für die Krankenversicherungen. Diesen Vorteilen steht bei keinem der betrachteten Endpunkte ein Nachteil entgegen.

Durch die langfristig und international angelegte, randomisierte, doppelblinde, klinische Vergleichsstudie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin nun bestätigt werden. In der Gesamtstudie zeigte sich für den primären kombinierten Endpunkt (MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall), sowie für den sekundären kombinierten Endpunkte (MACE+Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisation) und für die Gesamtmortalität, dass Saxagliptin im Rahmen einer etablierten Basistherapie im Vergleich zu Placebo das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht. 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 und Insulin. Die Daten aus der Zielpopulation der Studie D1680C00003 zeigen im Hinblick auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie weiterer Folgekomplikationen keinen Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus zeigt sich sogar einen Vorteil für Myokardinfarkt und die Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie sowie für die Änderung von Mikro- zu Makroalbuminurie im Sinne einer Verschlechterung der Nierenfunktion für eine Therapie mit Komboglyze® in Kombination mit Insulin gegenüber einer Behandlung mit Insulin+Metformin.

Mittels der dargestellten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin anhand der Zielpopulation der Studie

D1680C00003 konnte auch die Langzeitsicherheit dieses Wirkstoffs nachgewiesen und somit die Befristungsgründe des G-BA adressiert und ausgeräumt werden.

Die Zugabe von Saxagliptin zu einer bestehenden, nicht ausreichenden Therapie mit Insulin und Metformin stellt somit eine Alternative zu einer Insulindosiseskalation dar, die in der Zielpopulation der Studie D1680C00003 das Risiko für Myokardinfarkt senkt und einer Verschlechterung der Nierenfunktion vorbeugt.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass das vorliegende Modul zur Neubewertung von Saxagliptin als Kombinationstherapie mit Metformin und Insulin die initial eingereichte Evidenzbasis vergrößert. Die Befristungsgründe zum Sicherheitsprofil von Saxagliptin konnten mittels der vorgelegten Evidenz adäquat adressiert und entkräftet werden. Auf Basis des Zusatznutzens bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Symptome aufgrund der Senkung des Risikos für Myokardinfarkt und der Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen durch die Vermeidung der Verschlechterung der Nierenfunktion sowie dem Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit ergibt sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Komboglyze® in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Insulin+Metformin.**

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 4-114: 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 einer Behandlung mit Insulin und Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Angaben zum HbA1c-Wert gelten als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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
CV181057	Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin	<p>Studienberichte (Bristol-Myers Squibb, 2011)</p> <p>Registereinträge <i>clinicaltrials.gov</i> [NCT00757588] (ClinicalTrials.gov, 2016b)</p> <p><i>WHO ICTRP</i> [NCT00757588] (ICTRP Search Portal, 2016a)</p> <p><i>EU-CTR</i> [2008-001089-10] (EU Clinical Trials Register, 2016b)</p> <p>Publikationen (Barnett et al., 2012; Barnett et al., 2013)</p>
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	<p>Studienbericht (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2013)</p> <p>Registereinträge <i>clinicaltrials.gov</i> [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2016a)</p> <p><i>WHO ICTRP</i> [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2016b)</p> <p><i>EU-CTR</i> [2009-017358-10] (EU Clinical Trials Register, 2016a)</p> <p><i>PharmNet.Bund</i> [2009-017358-10-4036135] (PharmNet.Bund, 2016)</p> <p>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)</p>

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] American Diabetes Association. 2016. Statistics About Diabetes. Verfügbar: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/> [Aufgerufen am 25.05.2016].
- [2] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [3] AstraZeneca. 2015. Fachinformation Komboglyze[®], Stand 10/2015.
- [4] 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.
- [5] Barnett, A. H., Charbonnel, B., Donovan, M., et al. 2012. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Current medical research and opinion*, 28, 513-23.
- [6] Barnett, A. H., Charbonnel, B., Li, J., et al. 2013. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. *Clin Drug Invest*, 33, 707-17.
- [7] 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.
- [8] Bristol-Myers Squibb. 2011. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or on Insulin in Combination with Metformin.
- [9] Brooks, R. 1996. EuroQol: the current state of play. *Health policy*, 37, 53-72.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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].
- [13] Bundesministerium für Gesundheit. 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse
Lang wirkende Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinaloga_Typ2_BAnz.pdf [Aufgerufen am 19.02.2015].
- [14] 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.
- [15] 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].
- [16] ClinicalTrials.gov. 2016b. NCT00757588 - Titel: Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin. Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757588> [Aufgerufen am 04.04.2016].
- [17] Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., et al. 2007. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 115, 2344-51.
- [18] Davis, T. M., Fortun, P., Mulder, J., et al. 2004. Silent myocardial infarction and its prognosis in a community-based cohort of Type 2 diabetic patients: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*, 47, 395-9.
- [19] Deeks, J. J., Higgins, J. P. & Altman, D. G. 2008. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration.
- [20] Deutsche Adipositas Gesellschaft, 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].
- [21] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2010a. NVL Typ-2-Diabetes: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. Langfassung Version 2.6 Februar 2010 Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_T2D_M_Netzhaut-lang-ddg-2.6_100215.pdf [Aufgerufen am 05.12.2014].
- [22] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2010b. NVL Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Langfassung. Version 2.8 Februar 2010. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Fuss-lang-ddg-2.8-100215.pdf [Aufgerufen am 25.02.2015].
- [23] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2012. *Die meisten Amputationen in Deutschland sind Folge von Diabetes – und ließen sich verhindern (Pressemeldung)* [Online]. Adresse: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/presse/ddg-pressemeldungen/meldungen-detailansicht/article/die-meisten-amputationen-in-deutschland-sind-folge-von-diabetes-und-liessen-sich-verhindern.html> [Aufgerufen am 05.12.2014].
- [24] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2013. NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung 1. Auflage. Version 5. September 2010. Zuletzt geändert: Mai 2013. Verfügbar: <http://www.deutsche-diabetes->

- [gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte Leitlinien/NVL-DM Nierenerkrankungen lang Mai 2013.pdf](http://www.gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM_Nierenerkrankungen_lang_Mai_2013.pdf) [Aufgerufen am 19.02.2015].
- [25] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2014. Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A14-13) vom 30.07.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec im Auftrag des G-BA §35a SGB V Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_Degludec_140820_final.pdf [Aufgerufen am 23.02.2015].
- [26] dokteronline.com. 2014. Diabetes und das Herz. Verfügbar: <http://www.dokteronline.com/de/blog/diabetes-erhoht-das-kardiovaskulare-risiko/> [Aufgerufen am 25.05.2016].
- [27] EMA. 2011. EPAR Assessment report for Komboglyze®. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf [Aufgerufen am 12.10.2012].
- [28] EMA. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf [Aufgerufen am 02.12.2014].
- [29] EU Clinical Trials Register. 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].
- [30] EU Clinical Trials Register. 2016b. 2008-001089-10 - Titel: 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. Verfügbar: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001089-10 [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [31] EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy*, 16, 199-208.
- [32] Farmer, A. J., Oke, J., Stevens, R., et al. 2011. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 13, 1136-41.
- [33] FDA. 2008a. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE). Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf> [Aufgerufen am 06.02.2015].
- [34] FDA. 2008b. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Verfügbar: www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf [Aufgerufen am 02.12.2014].
- [35] 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].

- [36] 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.
- [37] Fu, A. Z., Johnston, S. S., Ghannam, A., et al. 2016. Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: An Observational Study. *Diabetes Care*, DOI: 10.2337/dc15-0764.
- [38] G-BA. 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%20A792-Glinide.pdf [Aufgerufen am 03.12.2014].
- [39] G-BA. 2013a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/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].
- [40] G-BA. 2013b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – 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].
- [41] 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 - Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013. *BAnz AT 06.12.2013 B2* [Online]. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2014].
- [42] G-BA. 2013d. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf [Aufgerufen am 01.12.2014].
- [43] G-BA. 2014a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) vom 23. Januar 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1899/2014-01-23_AM-RL-III_Studie%20A792-Glinide_BAnz.pdf [Aufgerufen am 13.01.2015].
- [44] G-BA 2014b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-081 Saxagliptin+Metformin.
- [45] 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].
- [46] 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.
- [47] 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].
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [51] ICTRP Search Portal. 2016a. NCT00757588 - Titel: Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757588> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [52] ICTRP Search Portal. 2016b. EUCTR2009-017358-10-HU - Titel: Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017358-10-HU> [Aufgerufen am 05.04.2016].
- [53] IMS Health. 2016. IMS[®] Disease Analyzer. Diabetes. Analysen im Rahmen des Value Dossiers Komboglyze. Dosierung Metformin und Patientencharakteristika 2014. Datenstand: 11/2015.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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].
- [57] IQWiG. 2009a. 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].
- [58] IQWiG. 2009b. 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].
- [59] IQWiG. 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 144: Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. Stand: 29.11.2012. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20Absatz%20b%20SGB%20V.pdf [Aufgerufen am 12.01.2015].
- [60] 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].
- [61] IQWiG. 2014. Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A14-13). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 19.02.2015].
- [62] 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].
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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].
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] Kress, S., Kostev, K., Dippel, F. W., et al. 2012. Micro- and macrovascular outcomes in Type 2 diabetic patients treated with insulin glulisine or human regular insulin: a retrospective database analysis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 50, 821-9.

- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] Liebl A., Neiß A., Spannheimer A., et al. 2001. Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. *Dtsch. Med. Wschr.*, 126, 585-589.
- [73] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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).
- [77] 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.
- [78] PharmNet.Bund. 2016. 2009-017358-10-4036135 - 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 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].
- [79] Porzolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes*, 8, 125.
- [80] Rathmann, W. & Kostev, K. 2013. Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15, 358-63.
- [81] Rathmann, W., Schloot, N. C., Kostev, K., et al. 2014. Macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with rapid-acting insulin analogues or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122, 92-9.
- [82] 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.
- [83] 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].

- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] Spinar, J. & Smahelova, A. 2013. SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. . *Vnitřní Lekarství*, 59, 1003-1007.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 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 ²¹] – 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

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.04.2016
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis Februar 2016
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	16322
2	diabet*.mp.	38145
3	NIDDM.mp.	970
4	T2DM.mp.	1888
5	1 or 2 or 3 or 4	38290
6	saxagliptin.mp.	138
7	onglyza.mp.	5
8	komboglyze.mp.	0
9	6 or 7 or 8	138
10	5 and 9	132

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.04.2016
Zeitsegment	1947 bis 31.03.2016
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	735498
2	diabet*.mp.	871176
3	NIDDM.mp.	8043
4	T2DM.mp.	18816
5	1 or 2 or 3 or 4	875694
6	saxagliptin.mp.	1921
7	onglyza.mp.	245
8	komboglyze.mp.	8
9	6 or 7 or 8	1924
10	5 and 9	1769
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1311649
12	10 and 11	816

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.04.2016
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	343992
2	diabet*.mp.	526797
3	NIDDM.mp.	6832
4	T2DM.mp.	9707
5	1 or 2 or 3 or 4	528476
6	saxagliptin.mp.	396
7	onglyza.mp.	9
8	komboglyze.mp.	0
9	6 or 7 or 8	397
10	5 and 9	354
11	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	688506
12	10 and 11	146

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	04.04.2016
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (saxagliptin OR BMS-477118) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	72

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.04.2016
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (saxagliptin OR BMS-477118) [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	104

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.04.2016
Suchstrategie	Diabetes AND (Saxagliptin OR BMS-477118) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	32

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.04.2016
Suchstrategie	(?Saxagliptin? [Active Substance] ODER ?BMS-477118 ? [Active Substance]) UND Diabetes [Medical condition] AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1.	Di Lenarda A., Candido R., Cioffi G. and Bossi A. C.. 2014. [The SAVOR-TIMI 53 study]. Giornale Italiano di Cardiologia, 15(6): 335-9	Keine Vollpublikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-8
Clinicaltrials.gov	72	70 (Position 1-70)	2
ICTRP	104	102 (Position 71-172)	2
EU-CTR	32	30 (Position 173-202)	2
PharmNet.Bund	11	10 (Position 203-212)	1
Summe	$\Sigma=219$	$\Sigma=212$	$\Sigma=7$

#	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 Intervention
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.	NCT00575588	52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575588	Falsche Intervention
9.	NCT00614939	Treatment Effect of Saxagliptin Compared With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614939	Studiendauer zu kurz
10.	NCT00661362	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661362	Falsche Intervention
11.	NCT00666458	18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Studiendauer zu kurz
12.	NCT00683657	Safety and Efficacy Study of Subjects That Are Taking Saxagliptin Added Onto Metformin XR Compared to Subjects Taking Metformin XR Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683657	Studiendauer zu kurz
13.	NCT00698932	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698932	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
14.	NCT00857558	A Phase 2 Study of OPC-262 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857558	Falsche Intervention
15.	NCT00885378	Efficacy and Safety Study of Saxagliptin + Metformin Immediate Release (IR) Versus Metformin IR Alone in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885378	Studiendauer zu kurz
16.	NCT00918138	Study To Evaluate 24 Hour Blood Sugar Control (24-hour Mean Weighted Glucose) In Subjects That Are Taking Saxagliptin 5 mg Added Onto Metformin XR 1500 XR mg Compared To Subjects Taking Metformin XR 1500 mg Up-titrated To Metformin XR 2000 mg. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918138	Studiendauer zu kurz
17.	NCT00918879	Evaluate Saxagliptin in Adult Indian Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918879	Falsche Intervention
18.	NCT00950599	Study of Multiple Doses of Saxagliptin (BMS-477118). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950599	Falsche Intervention
19.	NCT00960076	An 18 Week Efficacy and Safety Study of Saxagliptin and Metformin XR Combination in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960076	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 Intervention
21.	NCT01006603	Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006603	Falsche Intervention
22.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128153	Falsche Intervention
23.	NCT01162876	A Clinical Pharmacology Study of Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162876	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
24.	NCT01204775	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204775	Falsche Population
25.	NCT01206647	Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206647	Falsche Intervention
26.	NCT01242228	A Study to Assess the Safety and Efficacy of ASP1941 in Combination With Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Keine RCT
27.	NCT01267448	Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01267448	Studiendauer zu kurz
28.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319357	Studiendauer zu kurz
29.	NCT01434186	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination With Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434186	Falsche Population
30.	NCT01527747	Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527747	Studiendauer zu kurz
31.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552018	Studiendauer zu kurz
32.	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007	Falsche Intervention
33.	NCT01608724	The Efficacy and Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608724	Keine RCT

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
34.	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059	Falsche Intervention
35.	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320	Falsche Intervention
36.	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using „Biphase-Hyperglycemic Clamp“. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Falsche Population
37.	NCT01765270	Mechanistic Assessment of the Properties of Saxagliptin in Subjects Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765270	Studiendauer zu kurz
38.	NCT01768208	Metabolomic Variations in the Saxagliptin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768208	Keine RCT
39.	NCT01782261	Incretin Effect on the Immunological Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782261	Falsche Population
40.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922817	Falsche Population
41.	NCT01960205	Effect of Saxagliptin on Pre-Diabetes Mellitus and Obesity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960205	Falsche Population
42.	NCT02024477	Effect of Saxagliptin on EPCs as a Cellular Biomarker for Evaluating Endothelial Dysfunction in Early Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024477	Studiendauer zu kurz
43.	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Studiendauer zu kurz
44.	NCT02104739	Effects of Antidiabetic Medications on the Postprandial State in Prediabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104739	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
45.	NCT02104804	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104804	Falsche Population
46.	NCT02182895	Safety and Efficacy of Saxagliptin for Glycemic Control in Non-Critically Ill Hospitalized Patient. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182895	Studiendauer zu kurz
47.	NCT02243176	24-Week, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Open-label, Active Controlled Phase IV Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Saxagliptin Compared With Acarbose When in Combination With Metformin in Patients With T2D Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243176	Falsche Intervention
48.	NCT02273050	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin IR Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Drug Naive Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273050	Falsche Population
49.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs. Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280486	Falsche Intervention
50.	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Falsche Intervention
51.	NCT02285985	Effects of Saxagliptin on Adipose Tissue Inflammation in Humans. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285985	Studiendauer zu kurz
52.	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
53.	NCT02307695	The Effect of Saxagliptin on Glucose Fluctuation and Immune Regulation in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307695	Falsche Population
54.	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Keine RCT
55.	NCT02315495	Combining Saxagliptin and Acarbose to Improve Postprandial Glycaemia in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315495	Studiendauer zu kurz
56.	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Falsche Intervention
57.	NCT02377388	Saxagliptin and Acute Myocardial Infarction: Effects on Platelet Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377388	Studiendauer zu kurz
58.	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β -cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Falsche Intervention
59.	NCT02407899	Protective Effects of Saxagliptin (And Vitamin D3) on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407899	Falsche Population
60.	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long-Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Without Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612	Falsche Intervention
61.	NCT02462369	Saxagliptin's Effects on Microalbuminuria Improvement in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462369	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
62.	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404	Falsche Intervention
63.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481479	Keine RCT
64.	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Falsche Intervention
65.	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD3. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935	Falsche Intervention
66.	NCT02551874	A 24 Week International, Open-Label Trial With a 28 Week Extension to Evaluate the Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulphonylurea Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874	Falsche Intervention
67.	NCT02583438	Evaluate the Effect of Saxagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583438	Keine RCT
68.	NCT02597101	Anti-Inflammatory Small Drug Adjunctive Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597101	Falsche Vergleichstherapie
69.	NCT02605772	Safety and Efficacy of Acarbose+Saxagliptin Compared With Metformin+Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605772	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
70.	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094	Falsche Population
WHO ICTRP			
71.	ChiCTR-IOR-15005939	Efficacy and safety of saxagliptin-initiate new stepwise triple anti-hyperglycemic therapy in drug-naïve aging T2DM patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15005939	Falsche Population
72.	ChiCTR-IPR-14005716	Comparative efficacy and safety of saxagliptin combination therapy with acarbose, or gliclazide modified release (MR), or metformin therapy in drug naïve patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005716	Falsche Population
73.	ChiCTR-TRC-13003858	The study of Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor's efficacy and safety when it is applied on type 2 diabetes whose blood sugar 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 Intervention
74.	CTRI/2009/091/000217	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Indian Patients with Type 2 Diabetes inadequate glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000217	Falsche Intervention
75.	EUCTR2006-000006-23-HU	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000006-23-HU	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
76.	EUCTR2007-003998-55-FI	A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003998-55-FI	Falsche Intervention
77.	EUCTR2007-004951-12-LV	A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment (Moderate, Severe, and End-Stage) with an additional 40-week, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Long-term Observational Period. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004951-12-LV	Studiendauer zu kurz
78.	EUCTR2007-006095-11-SE	An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformin in Comparison with Sitagliptin in combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Studiendauer zu kurz
79.	EUCTR2009-012775-10-DE	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Sub-Maximal Doses of Metformin - Prompt. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012775-10-DE	Falsche Intervention
80.	EUCTR2009-012816-41-SE	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Generation. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012816-41-SE	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
81.	EUCTR2009-016745-25-DE	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016745-25-DE	Falsche Population
82.	EUCTR2010-018979-16-DE	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES - ESENDI. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018979-16-DE	#N/A
83.	EUCTR2010-019428-30-GB	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic control with the Combination of Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019428-30-GB	Falsche Intervention
84.	EUCTR2012-002407-18-GB	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002407-18-GB	Falsche Population
85.	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Studiendauer zu kurz
86.	EUCTR2014-003721-18-HU	A 52-week International, Phase 3b Trial with a Blinded 104-week Long - term Extension Period to Evaluate Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003721-18-HU	Falsche Intervention
87.	EUCTR2014-003788-39-DE	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003788-39-DE	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
88.	EUCTR2015-002376-24-DE	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptinin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE	Falsche Intervention
89.	EUCTR2015-002417-29-LV	Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Falsche Population
90.	EUCTR2015-002676-24-ES	A study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin and dapagliflozin in combination with saxagliptin in type 2 diabetes with kidney disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002676-24-ES	Falsche Intervention
91.	EUCTR2015-004637-27-AT	A trial to investigate the effect of a SGLT-2 inhibitor a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on glucagon levels, endogenous glucose production and lipolysis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004637-27-AT	Falsche Population
92.	EUCTR2015-005549-30-SE	A study to assess direct and indirect effects of the drug dapagliflozin on pancreatic cells in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE	Falsche Intervention
93.	JPRN-UMIN000015685	Investigation of the impact of DPP-4 inhibition on serum brain natriuretic peptide level of diabetic patients with congestive heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Keine RCT
94.	JPRN-UMIN000018445	Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in diabetic patients undergoing hemodialysis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018445	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
95.	NCT00121641	Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121641	Falsche Population
96.	NCT00121667	Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121667	Falsche Intervention
97.	NCT00295633	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With TZD Therapy Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295633	Falsche Population
98.	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
99.	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
100.	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
101.	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
102.	NCT00661362	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00661362	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
103.	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
104.	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
105.	NCT00770302	Assess Pharmacokinetics, Safety and Tolerability in Healthy Chinese Volunteers After Oral Doses of Saxagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770302	Falsche Population
106.	NCT00885378	Efficacy and Safety Study of Saxagliptin + Metformin Immediate Release (IR) Versus Metformin IR Alone in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885378	Studiendauer zu kurz
107.	NCT00897390	Bioequivalence Study of Saxagliptin and Glucophage Combination Formulations in Healthy Subjects (B). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00897390	Falsche Population
108.	NCT00899470	Bioequivalence Study of Saxagliptin and Glucophage Combination Formulations in Healthy Subjects (A). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00899470	Falsche Population
109.	NCT00918138	Study To Evaluate 24 Hour Blood Sugar Control (24-hour Mean Weighted Glucose) In Subjects That Are Taking Saxagliptin 5 mg Added Onto Metformin XR 1500 XR mg Compared To Subjects Taking Metformin XR 1500 mg Up-titrated To Metformin XR 2000 mg. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918138	Studiendauer zu kurz
110.	NCT00918879	Evaluate Saxagliptin in Adult Indian Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918879	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
111.	NCT00935467	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Saxagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935467	Falsche Population
112.	NCT00950599	Study of Multiple Doses of Saxagliptin (BMS-477118). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950599	Falsche Intervention
113.	NCT00960076	An 18 Week Efficacy and Safety Study of Saxagliptin and Metformin XR Combination in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960076	Studiendauer zu kurz
114.	NCT01006590	Efficacy and Tolerability of Saxagliptin add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006590	Falsche Intervention
115.	NCT01006603	Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006603	Falsche Intervention
116.	NCT01068717	Bioequivalence Study of 2.5-mg Saxagliptin and 500-mg Glucophage in Tablets and a Fixed-dose Combination Tablet in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068717	Falsche Population
117.	NCT01068743	Bioequivalence Study of Fixed Dose Combination of 2.5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin Tablet Relative to 2.5 mg Onglyza and 850 mg Glucophage Tablets Co-Administered. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068743	Falsche Population
118.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128153	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
119.	NCT01192139	Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin and 500 mg Metformin XR Tablet (Manufactured in Mt Vernon, IN) Relative to 5 mg Saxagliptin Tablet and 500 mg Metformin XR Tablet (Manufactured in Evansville, IN). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192139	Falsche Population
120.	NCT01192152	Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin XR (Manufactured in Mt Vernon, IN) Relative to 5 mg of Onglyza and 2 × 500 mg Glucophage XR. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192152	Falsche Population
121.	NCT01204775	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204775	Falsche Population
122.	NCT01206647	Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01206647	Falsche Intervention
123.	NCT01267448	Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01267448	Studiendauer zu kurz
124.	NCT01305551	BE Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin and 500 mg Metformin HCl XR Tablet Relative to a 5 mg Saxagliptin (Onglyza™) Tablet and a 500 mg Metformin HCl XR (Glifage® XR Marketed in Brazil by Merck S.A.) Tablet Co-Administered to Healthy Subjects in the Fasted and Fed States. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01305551	Falsche Population
125.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319357	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
126.	NCT01365091	Bioequivalence Study of Fixed-dose Combinations and Coadministered Individual Tablets of Saxagliptin/Metformin-Brazil. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365091	Falsche Population
127.	NCT01434186	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination With Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434186	Falsche Population
128.	NCT01525225	Study of Saxagliptin, 5-Hydroxy Saxagliptin, and Metformin Concentrations/Levels in Pediatric Subjects With T2DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525225	Falsche Population
129.	NCT01527747	Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527747	Studiendauer zu kurz
130.	NCT01552005	Description of Drug Utilization and Assessment of Impact of Saxagliptin on Health Status of Patients With Type 2 Diabetes in France. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552005	Keine RCT
131.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552018	Studiendauer zu kurz
132.	NCT01582308	A Study Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles for Sitagliptin, Saxagliptin and Vildagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-142). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Studiendauer zu kurz
133.	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606007	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
134.	NCT01608724	The Efficacy and Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01608724	Keine RCT
135.	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619059	Falsche Intervention
136.	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646320	Falsche Intervention
137.	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using „Biphase-Hyperglycemic Clamp“. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Falsche Population
138.	NCT01662999	Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662999	Falsche Population
139.	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin, Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Studiendauer zu kurz
140.	NCT01755494	A Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combinations of Saxagliptin/Metformin XR Relative to Co-Administration. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755494	Falsche Population
141.	NCT01765270	Mechanistic Assessment of the Properties of Saxagliptin in Subjects Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765270	Studiendauer zu kurz
142.	NCT01768208	Metabolomic Variations in the Saxagliptin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768208	Keine RCT

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
143.	NCT01874080	Bioequivalence Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874080	Falsche Population
144.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01922817	Falsche Population
145.	NCT01960205	Effect of Saxagliptin on Pre-Diabetes Mellitus and Obesity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960205	Falsche Population
146.	NCT02024477	Effect of Saxagliptin on EPCs as a Cellular Biomarker for Evaluating Endothelial Dysfunction in Early Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02024477	Studiendauer zu kurz
147.	NCT02060201	Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060201	Falsche Population
148.	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Studiendauer zu kurz
149.	NCT02104739	Effects of Antidiabetic Medications on the Postprandial State in Prediabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104739	Falsche Population
150.	NCT02104804	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104804	Falsche Population
151.	NCT02182895	Safety and Efficacy of Saxagliptin for Glycemic Control in Non-Critically Ill Hospitalized Patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182895	Studiendauer zu kurz
152.	NCT02223065	Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223065	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
153.	NCT02243176	24-Week, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Open-label, Active Controlled Phase IV Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Saxagliptin Compared With Acarbose When in Combination With Metformin in Patients With T2D Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243176	Falsche Intervention
154.	NCT02273050	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin IR Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Drug Naive Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273050	Falsche Population
155.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs. Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280486	Falsche Intervention
156.	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Falsche Intervention
157.	NCT02285985	Effects of Saxagliptin on Adipose Tissue Inflammation in Humans. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285985	Studiendauer zu kurz
158.	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304081	Studiendauer zu kurz
159.	NCT02307695	The Effect of Saxagliptin on Glucose Fluctuation and Immune Regulation in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307695	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
160.	NCT02315495	Combining Saxagliptin and Acarbose to Improve Postprandial Glycaemia in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315495	Studiendauer zu kurz
161.	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β -cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386943	Falsche Intervention
162.	NCT02407899	Protective Effects of Saxagliptin (And Vitamin D3) on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407899	Falsche Population
163.	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long -Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Without Control on Metformin Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419612	Falsche Intervention
164.	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471404	Falsche Intervention
165.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02481479	Keine RCT
166.	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD3. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
167.	NCT02551874	A 24 Week International, Open-Label Trial With a 28 Week Extension to Evaluate the Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulfonylurea Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	Falsche Intervention
168.	NCT02583438	Evaluate the Effect of Saxagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583438	Keine RCT
169.	NCT02597101	Anti-Inflammatory Small Drug Adjunctive Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597101	Falsche Vergleichstherapie
170.	NCT02605772	Safety and Efficacy of Acarbose+Saxagliptin Compared With Metformin+Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605772	Falsche Vergleichstherapie
171.	NCT02613897	ESR-15-11293 - Saxa/Dapa, Safety and Efficacy Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613897	Studiendauer zu kurz
172.	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681094	Falsche Intervention
EU-CTR			
173.	2006-000006-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxaglip.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000006-23	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
174.	2007-003998-55	A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxaglipti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55	Falsche Intervention
175.	2007-004951-12	A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with T.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004951-12	Studiendauer zu kurz
176.	2007-006095-11	An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Studiendauer zu kurz
177.	2008-000976-26	A 4-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Evaluate The Efficacy and Safety of Saxagliptin in Comparison to Placebo as Add-on Treatment to Metformin XR in EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000976-26	Studiendauer zu kurz
178.	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
179.	2009-012775-10	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Pati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012775-10	Falsche Intervention
180.	2009-012816-41	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Ty.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
181.	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
182.	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
183.	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
184.	2010-019428-30	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019428-30	Falsche Intervention
185.	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
186.	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
187.	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
188.	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
189.	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
190.	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
191.	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
192.	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
193.	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 26-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Falsche Intervention
194.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 104-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Saf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
195.	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
196.	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
197.	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
198.	2015-002417-29	Efficacy in controlling glycaemia with Victoza® (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Falsche Population
199.	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
200.	2015-004637-27	A randomized, double-blind, three arm, three treatment period, cross-over trial to investi-gate the effect of a SGLT-2 inhibitor, a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on gluca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27	Falsche Population
201.	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 Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
202.	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			
203.	2006-000006-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific. Protocol Amendment Number 03 - Site Specific - Germany (Version 2.0, Date 02-Oct-2006). Protocol Amendment Number 06 - Germany (Version 1.0, Date 12-Feb-2007). Protocol Amendment Number 07 - Site Specific (Version 1.0, Date 27-Sep-2007).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
204.	2007-003998-55	A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
205.	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
206.	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 Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
207.	2009-012816-41	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
208.	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
209.	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
210.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 104-week Long-term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
211.	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
212.	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 4-115 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 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181057

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>24 Wochen:</p> <p>Primäres Ziel: Blutzuckerkontrolle und HbA1c Veränderung durch Saxagliptin+Insulin gegen Placebo+Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle durch stabile Dosis an Insulin oder Insulin+Metformingabe (HbA1c $\leq 7\%$ und $\geq 11\%$)</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Veränderung des AUCs des postprandialen Glukosewertes bis Woche 24 von 0 bis 120 min. und des PPGs als Antwort auf einen Glukosestoffwechselltest mittels standardisierten Mahlzeiten</p> <p>Veränderung des FPG bis zur 24. Woche</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c $< 7,0\%$</p> <p>Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur 24. Woche</p> <p>52 Wochen:</p> <p>Effekt der Saxagliptin+Insulin gegen Placebo+Insulin mittels BMI, Gewicht, mittlerer Tagesdosis an Insulin und Blutzuckerkontrolle</p> <p>Sicherheit</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrische, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, zweiarmlige Parallelstudie der Phase IIIb, Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Informed consent</p> <p>Diabetes mellitus Typ-2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle durch Insulin oder Insulin+Metformingabe</p> <p>Alter ≥ 18 und ≤ 78</p> <p>HbA1c $\geq 7,5$ und $\leq 11\%$</p> <p>Stabile Insulingabe (≥ 30 und ≤ 150)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einheiten/Tag) mit Variation $\leq 20\%$ der Tagesdosis für mindestens 8 Wochen bis Screening</p> <p>Insulintyp: intermediate-acting, schnellwirkendes und Mischinsulin</p> <p>Gleichbleibende Dosis an Metformin für mindestens 8 Wochen bis Screening</p> <p>Nüchtern C-Peptidwert $\geq 0,8$ ng/mL</p> <p>BMI ≤ 45 kg/m²</p> <p>Frauen dürfen nicht stillen und nicht schwanger sein, zudem müssen Frauen im gebärfähigen Alter entsprechende Vorkehrungen zur Verhütung treffen</p> <p>72 Stunden vor Studienmedikation muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Frauen im gebärfähigem Alter, die keine akzeptablen Verhütungsmittel nehmen können oder möchten, Schwangere, Stillende</p> <p>Schlecht kontrollierte Diabetes mellitus Typ-2</p> <p>Gewichtsreduktion $> 10\%$ die letzten 3 Monate vor Screening</p> <p>Vorerkrankungen an diabetischer Ketoazidose, hypoglykämisches nichtketotisches Koma, Herz-Kreislaufkrankung, Hämoglobinopathie</p> <p>Gleichzeitige DPP-4 Therapie oder anderer Medikation, die in der Saxagliptinbroschüre aufgelistet ist</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit (10 Länder), 72 Zentren (9 Kanada, 2 Frankreich, 6 Ungarn, 7 Indien, 10 Mexiko, 7 Polen, 8 Russland, 5 Südafrika, 5 England, 13 USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>4 Wochen Lead-in Phase:</p> <p>Diät+ Übungsprogramm + offene Gabe von Insulin und Metformin (gleiche Doseinnahme wie vor Studienbeginn)</p> <p>24 Wochen:</p> <p>Weiterführung der offenen Insulin+Metformingabe, zusätzlich Saxagliptin 5mg oder Placebo</p> <p>Keine andere Insulintypgabe möglich, Insulindosisänderung als Notfallmedikation</p> <p>52 Wochen:</p> <p>Weiterführung der Studienmedikation, aber Dosisanpassung und Änderung des Insulintyp möglich</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	24 Wochen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel: Blutzuckerkontrolle und HbA1c Veränderung durch Saxagliptin+Insulin gegen Placebo+Insulin</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Veränderung des AUCs des postprandialen Glukosewertes bis Woche 24 von 0 bis 120 min. und des PPGs als Antwort auf einen Glukosestoffwechseltest mittels standardisierten Mahlzeiten</p> <p>Veränderung des FPG bis zur 24. Woche</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c <7,0%</p> <p>Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur 24. Woche</p> <p>Weitere Ziele:</p> <p>Veränderung des AUCs des postprandialen C-Peptid- und Glukagonwertes bis Woche 24 von 0 bis 120 min. und des PPGs als Antwort auf einen Glukosestoffwechseltest mittels standardisierten Mahlzeiten</p> <p>Veränderung der nüchtern C-Peptide und Glukagon</p> <p>Veränderung von Glukagon, C-Peptid und Glukosekonzentration nach 0, 30, 60, 120 und 180 min nach dem Essen</p> <p>Veränderung BMI und Gewicht</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen Notfallmedikation erhalten oder die Studie abgebrochen haben, aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle oder steigendem Insulinbedarf</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen glykämischen Response erreichen, definiert als HbA1c Reduktion um 0,5%</p> <p>52 Wochen:</p> <p>Effekt der Saxagliptin+Insulin gegen Placebo+Insulin mittels BMI, Gewicht, mittlerer Tagesdosis an Insulin und Blutzuckerkontrolle</p> <p>Sicherheit</p> <p>Erhebung:</p> <p>Laborparameter</p> <p>Tagebuchführung</p> <p>Vitalwerte</p> <p>Körperliche Untersuchung</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	90% Power, mittlere Veränderung des HbA1c bis 24 Woche von 0,35%, Standardfehler von 1%, 10% Studienabbrecher
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen Informed Consent.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung mit Blockgröße von 3
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) Randomisierungsliste blieb im IVRS
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 Randomisierungsnummern sowie deren <i>Kit</i> -Nummern zur Verfügung. Zentren rufen bei Eintritt in Einführungsphase direkt beim IWRS an. IWRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a)verblindet b)verblindet c)verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Design der Darreichungsform, verblindete Verpackung mit Abreisetikett zur Entblindung in Notfällen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: Lead-in Analyse Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Placebo lead-in Medikation eingenommen haben Randomisierte Analyse Set: Alle Patienten mit Randomisierungscode, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und ein Post-Baselinewert gemessen wurde Auswertbares Analyse Set: Teilpopulation des randomisierten Analyse Sets, die keine Protokollverletzungen aufweisen, welche den primären Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		signifikant beeinflussen Behandelte Analyse Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der doppel-blinden Studienmedikation während der Kurzzeitphase eingenommen haben Methodik: Test auf Überlegenheit der HbA1c-Veränderung gegenüber den Behandlungsgruppen von 0,35% nach 24 Wochen ANCOVA- Modell mit Behandlungsgruppe als Effekt und Anfangswert als Kovariable für die Analyse der stetigen Endpunkte Statistische Tests mit Einhaltung des globalen 5% Signifikanzniveaus Signifikanz oder nicht Signifikanz des Primären Endpunktest bestimmt Test für sekundäre Endpunkte
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse: Metformineinnahme, Anfangswert HbA1c, Diabetesdauer, Rasse, Geschlecht, Alter, BMI, geografische Region
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 34)
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) 304 vs. 153 b) 304 vs. 151 c) 304 vs. 151
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	2 Patienten wurden fälschlicherweise nicht mit in das Patientenkollektive derer, die die 24 Wochen abgeschlossen haben, gezählt, obwohl sie in die Langzeitphase übergegangen sind, da die Daten schon freigegeben waren, wurden diese nicht mit in die Analyse eingebunden Siehe Flow-Chart (Abbildung 34)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	13.11.2008 – 28.04.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: Kovarianzanalyse; AUC: Area under the curve; BMI: Body Mass Index; FPG: Fasting Plasma Glucose; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IVRS: interactive voice response system; IWRS: Interactive web response system; PPG:		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Postprandialer Glukosespiegel	

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

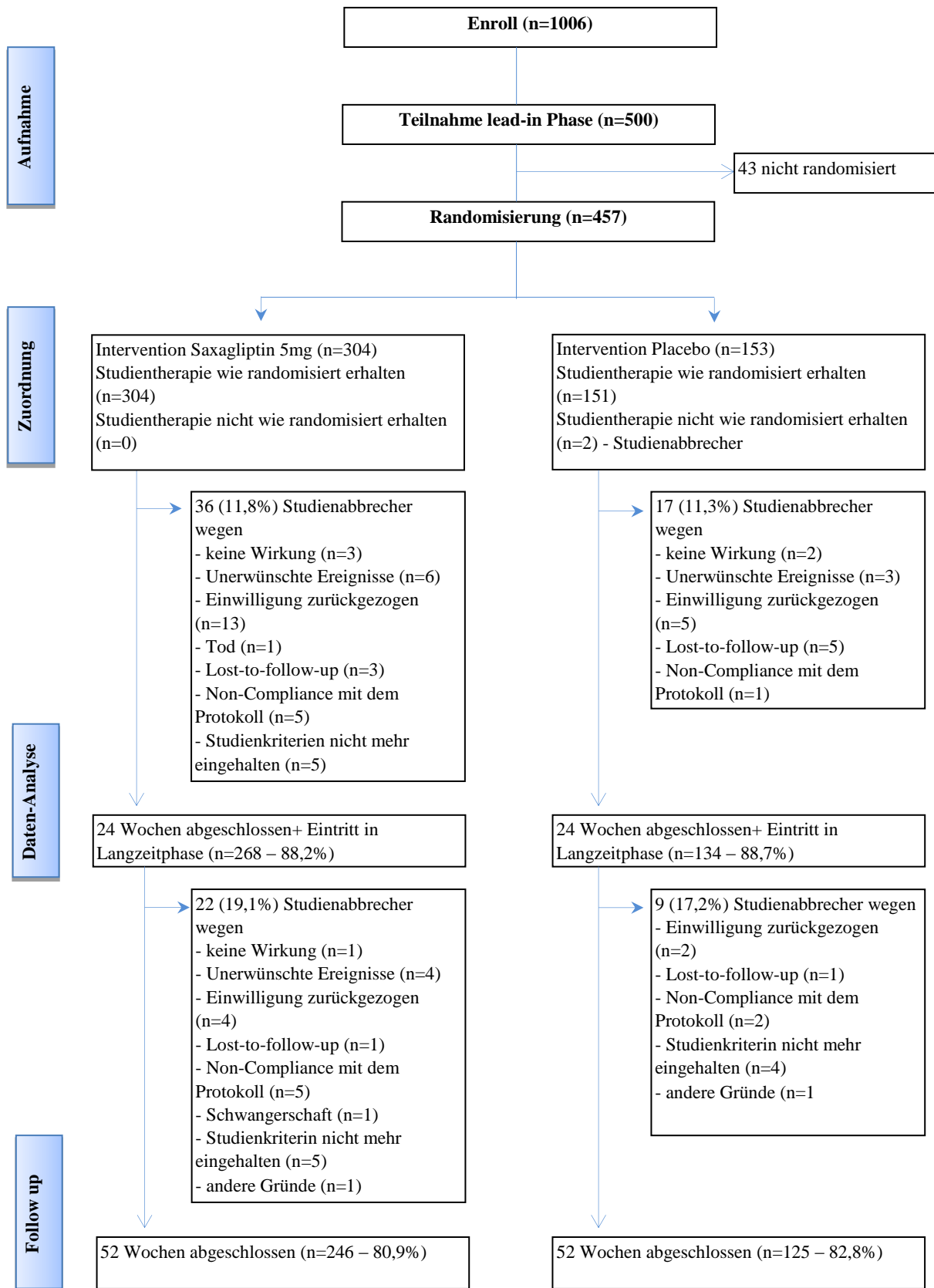


Abbildung 34: Patientenfluss in der Studie CV181057

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>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)</p> <p>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 Placebogruppe weniger als 1,3 beträgt.</p> <p>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.</p> <p>Sekundäre Hauptziele:</p> <p>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.</p> <p>Das weitere sekundäre Wirksamkeitsziel war</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Hinzufügung eines neuen Antidiabetikums oder die Erhöhung um ≥ 1 Dosisschritt eines oralen Antidiabetikums oder die Erhöhung der Insulindosis von $\geq 25\%$, die ≥ 3 Monate andauert • 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 • Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten oder nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen während des ersten follow-up Jahres und nach dem ersten Jahr (2. Amendment, 9. März 2012) • 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: <ul style="list-style-type: none"> - Verringerung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu Baseline - Erhebliche Änderung der Albuminurie im Vergleich zu Baseline (Normoalbuminurie,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mikroalbuminurie und/oder Makroalbuminurie)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Verdopplung der Serumkreatininwerte, Beginn einer chronischen Dialyse, Nierentransplantation, oder Serumkreatininwert von >6,0 mg/dL (530 µmol/L) (Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses) (2. Amendment, 9. März 2012) <p>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.</p> <p>Andere Sicherheitsziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämische Ereignisse, Krebsfälle, und periphere Ödeme • Laboruntersuchungen • Änderung von Puls, Blutdruck, Körpergewicht, und Taillenumfang im Vergleich zu Baseline • Änderung von HbA1c, Nüchternblutglukose, und HOMA2-β und Erreichen eines HbA1c ≤6,5% und <7% im Vergleich zu Baseline • Informationen zu den Hospitalisierungen inklusive Aufnahme- und Entlassdatum <p>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)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IV-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (17. März 2011):</u></p> <p>Die geplante Rekrutierung von 12.000 Subjekten in 700 Zentren wurde auf 16.500 Subjekte in 900 Zentren erhöht.</p> <p>Die Gesamtstudiendauer wurde von vier auf fünf Jahre erhöht und die Rekrutierungsperiode von ein auf zwei Jahre verlängert.</p> <p>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.</p> <p>Die jährliche Ereignisrate unter Placebo wurde von 2,8% auf 2,1% gesenkt.</p> <p>Die Kumulationsphase wurde von zwei Jahren auf 15 Monate verringert. Zudem wurde die Annahme einer jährlichen Studienabbruchrate von 2,8% aufgenommen.</p> <p>Begründung: Die beobachtete jährliche Ereignisrate betrug 1,8% anstelle der ursprünglich angenommenen 2,8%.</p> <p><u>Amendment 2 (09. März 2012):</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtsterblichkeit wurde von anderen Wirksamkeitszielen zu den sekundären Zielen verschoben und an das Ende der Hypothesenliste für hierarchisches Testen gesetzt.</p> <p>Ergänzung der Ziele der Kategorie „Andere Sicherheitsziele“:</p> <p>1) primärer kombinierter Endpunkt während des ersten Jahres des Follow-ups und nach dem ersten Jahr</p> <p>2) kombiniertes Ereignis aus Tod, Verdopplung des Serumkreatininwertes, Beginn einer chronischen Dialyse, Nierentransplantation oder ein Serumkreatininwert >6,0 mg/dL (>530 µmol/L).</p> <p>Begründung:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abschätzung der Schnelligkeit und Dauer des Behandlungseffektes sowie Abschätzung des Effektes von Saxagliptin bei diabetischen Nephropathien.</p> <p>Änderung der Ausschlusskriterien für Männer: Männer müssen während der Studie und vier Wochen nach der letzten Dosis keine Vorsichtsmaßnahmen mehr bzgl. der Kinderzeugung treffen.</p> <p>Begründung: Neue Studienerkenntnisse liefern keine nachteiligen Resultate.</p> <p>Die Überprüfung des Lipid-Levels wurde der 5. Visite sowie der Visite am Behandlungsende hinzugefügt.</p> <p>Begründung: Zusätzlicher Informationsgewinn zu wichtigen Risikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen in der Studienpopulation.</p> <p>Schwere allergische Reaktionen müssen als SUE berichtet werden. Daraus resultierte ein Update des Patientenaufklärungsformulars.</p> <p>Begründung: neue Anforderungen an die Berichterstattung der US FDA.</p> <p>Überarbeitung der Ausnahmen der SUE Berichterstattung, um erwartete kardiovaskuläre Ereignisse auszuschließen.</p> <p>Begründung: Zur Klarstellung: Die Ausnahme war dazu gedacht, potentielle Entblindung von kardiovaskulären Ereignissen zu verhindern.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Einwilligungserklärung vor jeglichen Studien-spezifischen Verfahren - Alter ≥ 40 Jahre - Diagnose eines Typ-2-Diabetes basierend auf den aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association - HbA1c $\geq 6,5\%$ (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der letzten 6 Monate) - Hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis definiert als eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>multiple Risikofaktoren: <u>Bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung</u> (siehe D1680C00003 CSR, Appendix E im Appendix 12.1.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ischämische Herzkrankheit, und/oder - Periphere Gefäßerkrankung (z.B. Claudicatio intermittens), und/oder - Ischämischer Schlaganfall <p><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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dyslipidämie (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der letzten 6 Monate, definiert als mindestens eines der folgenden): <ul style="list-style-type: none"> 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 Blutdruck-senkender Medikation >130/80 mmHg - Aktiver Raucher (bestätigt bei Aufnahme in die Studie) <p>1. Frauen im gebärfähigen Alter mussten während der Studie und bis 4 Wochen nach der letzten Studienmedikation Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft treffen und innerhalb von 72 Stunden vor Einnahme der ersten Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen (minimale Sensitivität 25 IU/L oder äquivalente Einheiten von humanem Choriongonadotropin (hCG)). Dies schloss alle Frauen mit stattgefundener Menarche und ohne operative Sterilisation (Hysterektomie, bilaterale Ligatur der Eileiter, oder bilaterale Eierstockentfernung) oder Postmenopause (definiert als Amenorrhö ≥ 2 Jahre in Folge) ein.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jegliche Zustände inklusive nicht-kardiovaskulärer Erkrankungen die dem Patienten nach Meinung des Untersuchers die Vollendung der Studie unmöglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>machen würden (z.B. eine aktive Krebserkrankung, Kardiomyopathie, Leberzirrhose, oder chronische Lungenkrankheit) mit wahrscheinlichem tödlichem Ausgang innerhalb von 5 Jahren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktuelle oder vorhergehende (innerhalb von 6 Monaten) Behandlung mit einer Inkretin-basierten Therapie wie DPP-4-Inhibitoren und/oder GLP-1-Mimetika - Akutes vaskuläres Ereignis (kardial oder zerebral) <2 Monate vor der Randomisierung - Beginn einer chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und/oder Serumkreatininwert von >6,0 mg/dL (>530 µmol/L) - Schwangere oder stillende Frauen - Krankheitsgeschichte von humanem Immunodefizienzvirus - Patienten, die mit schweren Autoimmunkrankheiten wie Lupus in Behandlung sind - Patienten, die eine chronische Behandlung mit oralen Steroiden erhalten haben (>30 Tage in Folge) - Patienten mit: <ol style="list-style-type: none"> 1. Body Mass Index (BMI) >50 kg/m² 2. Zuletzt gemessenem HbA1c ≥12% 3. Anhaltendem Blutdruck >180/100 mmHg 4. LDL-Cholesterin >250 mg/dL (6,48 mmol/L) (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der vorhergehenden 6 Monate) 5. Triglyceride >1000 mg/dL (11,3 mmol/L) (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der vorhergehenden 6 Monate) 6. HDL-Cholesterin <25 mg/dL (0,64 mmol/L) (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der vorhergehenden 6 Monate) 7. Bekannte Leberfunktionstests >3-mal über der Höchstgrenze (basierend auf den letzten gemessenen und dokumentierten Laborwerten innerhalb der vorhergehenden 6 Monate) - Einbindung in die Planung und/oder Durchführung der Studie (gültig für Angestellte von AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb (BMS) oder deren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		repräsentative Vertreter und/oder Personal an den Studienzentren) <ul style="list-style-type: none"> - Vorhergehende Randomisierung in dieser Studie - Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Studienmedikation und/oder -intervention innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Visite - 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/d (bei eGFR ≤50 mL/min 2,5 mg/d); Verabreichung einmal täglich oral; Mediane Studiendauer 2,1 Jahre (Ereignis-gesteuert: n=1040 primäre Endpunkte) versus Placebo; Verabreichung einmal täglich oral; Mediane Studiendauer 2,1 Jahre (Ereignis-gesteuert: n= 1.040 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: <ul style="list-style-type: none"> - kardiovaskulärer Mortalität - nicht tödlichen Myokardinfarkten - nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus? Primäres Sicherheitsziel: Obergrenze des zweiseitigen Konfidenzintervalls für das geschätzte Risikoverhältnis im Vergleich der Inzidenz des kombinierten Endpunkts Schlaganfällen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes Mellitus zwischen der Saxagliptin-Gruppe und der Placebogruppe beträgt weniger als 1,3. Sekundäres Wirksamkeitsziel:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Führt eine Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus?</p> <p>Führt eine Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatzbehandlung zur derzeitigen Hintergrundtherapie zu einer Reduktion der</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität (jeglicher dokumentierter Todesfall) <p>bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus?</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Hinzufügung eines neuen Antidiabetikums oder die Erhöhung um ≥ 1 Dosisschritt eines oralen Antidiabetikums oder die Erhöhung der Insulindosis von $\geq 25\%$, die ≥ 3 Monate andauert • 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 • Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten oder nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tödlichen ischämischen Schlaganfällen während des ersten follow-up Jahres und nach dem ersten Jahr (2. Amendment, 9. März 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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) • Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Verdopplung der Serumkreatininwerte, Beginn einer chronischen Dialyse, Nierentransplantation, oder Serumkreatininwert von >6,0 mg/dL (530 µmol/L) (Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses) (2. Amendment, 9. März 2012) <p>Sekundäre Sicherheitsziele: Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse. Zu diesen gehört die Beurteilung der langfristigen Auswirkungen von Saxagliptin auf</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Senkung der Lymphozytenwerte, - die Senkung der Thrombozytenwerte - auf schwerwiegende Infektionen - Überempfindlichkeitsreaktionen - Leberfunktionsstörungen - Knochenbrüche - Pankreatitis - Hautreaktionen - Nierenfunktionsstörungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Andere Sicherheitsziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämische Ereignisse, Krebsfälle, und periphere Ödeme • Laboruntersuchungen • Änderung von Puls, Blutdruck, Körpergewicht, und Taillenumfang im Vergleich zu Baseline • Änderung von HbA1c, Nüchternblutglukose, und HOMA2-β und Erreichen eines HbA1c ≤6,5% und <7% im Vergleich zu Baseline • Informationen zu den Hospitalisierungen inklusive Aufnahme- und Entlassdatum <p>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)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Der Endpunkt Gesamtsterblichkeit wurde von anderen Wirksamkeitszielen zu den sekundären Zielen verschoben und an das Ende der Hypothesenliste für hierarchisches Testen gesetzt.</p> <p>Ergänzung der Ziele der Kategorie „Andere Sicherheitsziele“:</p> <p>1) primärer kombinierter Endpunkt während des ersten Jahres des Follow-ups und nach dem ersten Jahr</p> <p>2) zusammengesetztes Ereignis aus Tod, Verdopplung des Serumkreatininwertes, Beginn einer chronischen Dialyse, Nierentransplantation oder ein Serumkreatininwert >6,0 mg/dL (>530 μmol/L).</p> <p>Begründung: Abschätzung der Schnelligkeit und Dauer des Behandlungseffektes sowie Abschätzung des Effektes von Saxagliptin bei diabetischen Nephropathien.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>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.</p> <p>Annahmen: 17% Risikoreduktion in der Saxagliptin Gruppe, jährliche Ereignisrate von 2,1% bei Behandlung mit Placebo, Kumulationsphase von ca. 15 Monaten,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zusätzliche Follow-up Periode von ca. drei Jahren, jährliche Studienabbruchrate 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 H01: HR [Saxagliptin:Placebo] $\geq 1,30$ H11: HR [Saxagliptin:Placebo] $< 1,30$
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Als 50% des Zielwerts für den primären Endpunkt erreicht wurde (d.h. nach 520 Ereignissen), wurde eine Interimsanalyse durchgeführt. Es wurde auf Überlegenheit auf dem 1-seitigen 0,15% Level ($p < 0,0015$) getestet, wobei die gleiche sequentielle 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 Informed Consent
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung nach erhöhtem kardiovaskulären Risiko: - Bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung - multiple Risikofaktoren ohne bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung und nach Nierenfunktionsstörung zu Baseline: - normal-mild - moderat - schwer
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das interactive web response system (IWRS) durchgeführt (unabhängig und zentral)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca stellt Randomisierungsliste sowie deren Behälter-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	a) ja b) ja c) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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	<p>Analysepopulationen:</p> <p><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.</p> <p><u>Safety:</u> Diese Population entspricht per Definition der ITT-Population und wird für die Sicherheits-Analysen verwendet.</p> <p><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.</p> <p><u>Modified intention-to-treat (mITT):</u> Diese Population entspricht allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten haben. Damit können die Ereignisse analysiert werden, die von dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Wirksubstanz bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Wirksubstanz auftreten. Die Patienten werden dabei in der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden. Die mITT Population dient der Sensitivitätsanalyse für die primäre Sicherheits-, primäre Wirksamkeits- und sekundäre Wirksamkeitsanalyse.</p> <p>Methodik:</p> <p>Wirksamkeit:</p> <p><u>Primär:</u> Cox proportional hazards Modelle stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko); Behandlung als Modell-Parameter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zunächst wird die Sicherheit durch eine Nicht-Unterlegenheits Analyse untersucht, dann die Wirksamkeit durch eine Überlegenheitsanalyse von Saxagliptin vs. Placebo um den Fehler 1. Art zu kontrollieren.</p> <p>Einseitiger Test mit Signifikanzniveau von 2,45%, um für die Interim Analyse zu adjustieren.</p> <p><u>Sekundär:</u></p> <p>Analyse analog zu der primären Wirksamkeits-Variable</p> <p><u>Weitere Wirksamkeitsvariablen:</u></p> <p>Auswertung analog zu den primären und sekundären Wirksamkeits-Variablen.</p> <p>Sicherheit:</p> <p><u>Primär:</u></p> <p>Analyse analog zu der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes:</p> <p><u>Sekundär:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse: keine statistischen Tests um die Raten zu vergleichen; Deskriptive Analyse</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Deskriptive Analyse, Kaplan-Meier-Schätzer, Cox proportional hazards Modelle</p> <p>Laborparameter: Deskriptive Analyse</p> <p>Andere Sicherheitsvariablen: Deskriptive Analyse</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse für den primären kombinierten Endpunkt und die einzelnen Komponentenmittels Forest Plots mit HR-Schätzer und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall.</p> <p>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, Diabetes Medikation zu Beginn der Studie, Medikation bei kardiovaskulären Erkrankungen zu Beginn der Studie.</p> <p>Es fand keine Adjustierung für multiples Testen bei den Subgruppenanalysen statt, so dass die p-Werte deskriptiver Art sind.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>a) 8280 vs. 8212</p> <p>b) 8240 vs. 8173</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) 8280 vs. 8212 (ITT/Safety Analysis Set)
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	
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	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
<p>a: nach CONSORT 2010. BMI: Body Mass Index; BMS: Bristol-Myers Squibb; DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; hcG: humanes Choriongonadotropin; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HDL: Lipoprotein hoher Dichte; HOMA: homeostatic model assessment; ITT: Intention to treat; IWRS: interactive web response system; LDL: Lipoprotein niederer Dichte; MACE: schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; mITT: Modified intention-to-treat; PP: Per Protocol; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

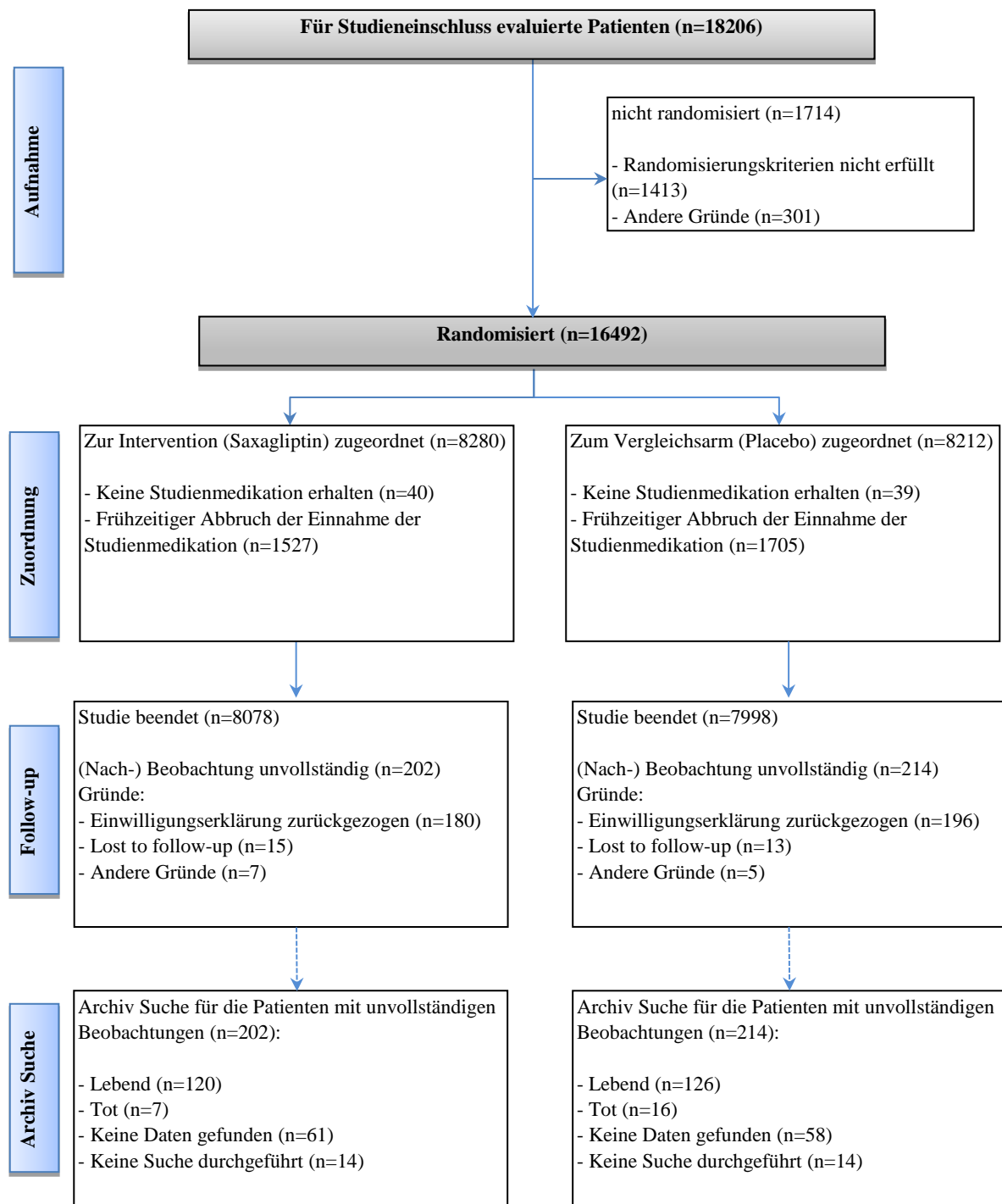


Abbildung 35: Patientenfluss in der Studie D1680C00003

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 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181057

Studie: CV181057

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CV181057	CSR
	Pub

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, Pub)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

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 Endpunktes.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

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 Endpunktes.

Endpunkt: ___ Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: ___ Veränderung der täglichen Insulindosis _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

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 Endpunktes.

Endpunkt: ___ Gewichtsveränderung _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: ___ Unerwünschte Ereignisse _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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 Endpunktes.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00003

Studie: D1680C00003 (SP und ZP)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR_03

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_03)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer single-dummy Technik (CSR_03).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die single-dummy Technik nicht zu identifizieren war (CSR_03).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

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 Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

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 Endpunktes.

Endpunkt: ___Ausmaß der Blutzuckerkontrolle_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

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 Endpunktes.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

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 Endpunktes.

Endpunkt: ___Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und derHypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Stationäre Behandlungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar 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 Endpunktes.

Endpunkt: Weitere Folgekomplikationen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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 Endpunktes.

Endpunkt: ___ Gewichtsveränderung ___**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

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 Endpunktes.

Endpunkt: ___ Unerwünschte Ereignisse ___**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR03)

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 Endpunktes.

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Seite 490 von 491

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:
