

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und
AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT.....	71
4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	71
4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT.....	79
4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien.....	84

4.3.1.3.1.4	Gewichtsveränderung – RCT	89
4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT	97
4.3.1.3.1.6	Kardiale Ereignisse – RCT	102
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	105
4.3.1.3.2.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter – RCT	107
4.3.1.3.2.2	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	108
4.3.1.3.2.3	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT	109
4.3.1.3.2.4	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	111
4.3.1.3.2.5	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT	113
4.3.1.3.2.6	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	115
4.3.1.3.2.7	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter – RCT	117
4.3.1.3.2.8	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT ..	118
4.3.1.3.2.9	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT	119
4.3.1.3.2.10	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	121
4.3.1.3.2.11	Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT	123
4.3.1.3.2.12	Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	125
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	126
4.3.2	Weitere Unterlagen	131
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	131
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	132
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	132
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	132
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	132
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	135
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	136
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	136
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	137
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	139
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	139
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	143
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool	144
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	144
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	144
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	148

4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	149
4.3.2.3.3.1	Ergebnisse aus Frederich 2010	149
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	157
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	157
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	158
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	158
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	160
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	170
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	171
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	172
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	172
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	172
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	173
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	173
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	175
4.7	Referenzliste.....	175
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		180
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		192
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		193
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		198
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		199
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		200
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		239

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	25
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	32
Tabelle 4-4: Methodik zur gemeinsame Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien	43
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulation– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	72
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (Zielpopulation)	75

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated Measures) (Zielpopulation)	76
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	78
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Hypoglykämien	80
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	82
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	82
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien“	85
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-29: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	86
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Zielpopulation)	87
Tabelle 4-31: : Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline) (Zielpopulation).....	88
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	90
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gewichtsveränderung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (Zielpopulation)....	93
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated Measures-Analyse) (Zielpopulation)	94
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ($\geq 7\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	96
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	98
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	100
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse	103
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	104
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (LOCF) (Zielpopulation)	107
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (LOCF) (Zielpopulation)...	108
Tabelle 4-45: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation).....	109
Tabelle 4-46: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	110
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Patientenberichtete Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)	111
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Bestätigte Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)	112
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	113
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline) stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	114
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)	115
Tabelle 4-52: : Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline) stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation).....	116
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	117
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation).....	118
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation).....	119
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)	121
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation).....	123
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)	125
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	132
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	133
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	133

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	134
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	134
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	136
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	136
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	137
Tabelle 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-68: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die weiteren Untersuchungen herangezogen wurden	139
Tabelle 4-69: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-70: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-71: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-75: Operationalisierung von „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“.....	149
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	150
Tabelle 4-79: Indirekter Vergleich für „Kardiovaskuläre Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse“	151
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-83: Operationalisierung von „kardiovaskulärer Tod“	153

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „kardiovaskulärer Tod“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „kardiovaskulärer Tod“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „kardiovaskulärer Tod“ aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	154
Tabelle 4-87: Indirekter Vergleich für „Kardiovaskulärer Tod“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Tod (alle Ursachen)“	155
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	156
Tabelle 4-92: Indirekter Vergleich für „Gesamtmortalität“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	170
Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	171
Tabelle 4-95: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 3. September 2012.....	181
Tabelle 4-96: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 3. September 2012	183
Tabelle 4-97: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 3. September 2012	184
Tabelle 4-98: DIMDI Suchstrategie Cochrane von 1946 bis heute: am 7. September 2012	185
Tabelle 4-99: DIMDI Suchstrategie MEDLINE von 1946 bis heute: am 7. September 2012	187
Tabelle 4-100: DIMDI Suchstrategie Embase von 1946 bis heute: am 7. September 2012..	189
Tabelle 4-101: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel	193
Tabelle 4-102: Im Volltext ausgeschlossene Studien aus der Suche nach systematischen Reviews mit dem zu bewertendem Arzneimittel	194
Tabelle 4-103: Im Volltext ausgeschlossene Studien aus der Suche nach systematischen Reviews mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	195
Tabelle 4-104 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-105 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00001.....	201
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00006.....	211

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181014.....	222
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Frederich 2010.....	232
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Rao 2008.....	234
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Selvin 2008.....	236
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181014	240
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00001	261
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00006	282

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 2: Meta-Analyse für Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo.....	79
Abbildung 3: Meta-Analyse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo.....	83
Abbildung 4: Meta-Analyse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo.....	89
Abbildung 5: Meta-Analyse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline) aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo	89
Abbildung 6: Meta-Analyse für Gewichtsveränderung (LOCF) RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo.....	97
Abbildung 7: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo.....	101
Abbildung 8: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo	101
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach systematischen Reviews mit kardio- und zerebrovaskulären Endpunkten und mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach systematischen Reviews mit zerebralen und kardialen Endpunkten und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	143
Abbildung 11: Patientenfluss in der Studie D1680C00001	210
Abbildung 12: Patientenfluss in der Studie D1680C00006	221
Abbildung 13: Patientenfluss in der Studie CV181014	231

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Acute Cardiovascular Events
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
BMI	Body-Mass-Index
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca
CEC	Clinical Event Committee
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
FEM	Modell mit festen Effekten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHb	Glykohämoglobin
GRan	Global randomization system
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol
HOMA-2 β	Homeostasis Model Assessment-2 β
HR	Hazard Ratio
IB	Investigators Brochure
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQR	Interquartil-Range
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate release (sofortige Wirkstofffreisetzung)
ITT	Intention-to-treat

Abkürzung	Bedeutung
IVRS	Interactive voice response system
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
LOCF	Last Observation Carried Forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMIS	Mixed meal insulin sensitivity model
MMTT	Mixed meal tolerance test
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NBZ	Nüchternblutzucker
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIDDM	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
OAD	Orales Antidiabetikum
OGIS	Oral glucose insulin sensitivity
OGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
OR	Odds ratio
PT	Preferred Term
PBZ	Postprandialer Blutzucker
QAM	Once daily in the morning
QPM	Once daily in the evening
QTc	QT-Intervall, korrigiert gegen die Herzrate
QT-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle im elektrischen Zyklus der Herzzellen
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RR	Relatives Risiko
SAVOR	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus
SD	Standard deviation (Standardabweichung)

Abkürzung	Bedeutung
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TC	Totales Cholesterol
TG	Triglyzerid
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UGDP	The University Group Diabetes Program
ULN	Upper limit of normal
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization
XR	Extended release (verlängerte Wirkstofffreisetzung)

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 4.1)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.1)
- 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 4.4)

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.1), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Komboglyze® ist eine fixes Kombinationsprodukt aus dem Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor Saxagliptin und dem Biguanid Metformin.

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

Der Bewertung des Zusatznutzens vorangestellt ist die Darstellung des medizinischen Nutzens von Saxagliptin+Metformin gegenüber Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte. Komboglyze wurde im Rahmen der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien zu Metformin+Saxagliptin prä-definierten primären Endpunkte bestätigt.

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgte in der sogenannten Zielpopulation, welche die unter Anwendung von Komboglyze erreichbare Wirkstärke von insgesamt ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin täglich erhalten hat. Diese Teilpopulation wurde zum Zweck dieser Nutzenbewertung post-hoc ausgewertet.

Folgende patientenrelevanten Endpunkte sind in der Nutzenbewertung beim Diabetes Mellitus Typ 2 etabliert und wurden daher für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Komboglyze berücksichtigt:

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Gesamtmortalität

- Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Stationäre Behandlungen

Darüber hinaus werden Angaben zum glykierten Hämoglobin (GHb oder 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 Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden.

Datenquellen

Alle verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden anhand einer umfassenden Informationsbeschaffung identifiziert (Abschnitt 4.3.1.1).

Die Darstellung des medizinischen Nutzens von Komboglyze im Vergleich zu Metformin+Placebo basiert auf der Zielpopulation zwei RCT von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca (BMS/AZ), die mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt wurden. Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende randomisierte Studie (Head-to-Head Studie) mit der freien Kombination aus Metformin+Saxagliptin gegen die Kombination aus Metformin und dem Sulfonylharnstoff Glipizid vor. Zusätzlich werden für die Darstellung des kardiovaskulären Sicherheitsprofils die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ eine Meta-Analyse randomisierter, kontrollierter Saxagliptin-Studien hinzugezogen. Diese Daten werden den Sulfonylharnstoff-Daten aus zwei systematischen Reviews in einem indirekten Vergleich gegenübergestellt (Abschnitt 4.3.2.3).

Darüber hinaus wurde für das zu bewertende Arzneimittel eine Suche in den öffentlich verfügbaren Studienregistern clinicaltrials.gov und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) durchgeführt.

Außerdem wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte „kardiovasculäre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ lagen keine oder nicht ausreichende Ergebnisse aus RCT vor. Zur Beurteilung des Zusatznutzens für diese Endpunkte wurde auf eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Endpunkten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane zurückgegriffen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes Typen und Behandlungs-naive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin (5 mg/Tag) und Metforminhydrochlorid IR (≥ 1700 mg/Tag)* (freie Kombination oder fixe Kombination) ¹	Behandlung mit Metformin XR [®]
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff + Metformin oder Metformin+Placebo ¹	Andere Kombinations- oder Monotherapien, Metformin XR
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination	

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT ¹	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

IR: immediate release (sofortige Wirkstofffreisetzung); XR: extended release (verlängerte Wirkstofffreisetzung), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; *Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Komboglyze möglich ist (Zielpopulation).

¹ Für den indirekten Vergleich werden die Ein- und Ausschlusskriterien dahingehend modifiziert, dass als Studientyp auch systematische Reviews eingeschlossen werden und als Intervention alle Behandlungen mit Saxagliptin und als Vergleichstherapie alle Behandlungen mit Sulfonylharnstoffen in Betracht kommen.

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

Wie in Abschnitt 4.2.4 dargelegt, erfolgt die Bewertung der eingeschlossenen Studien in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien. Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen.

Nach Definition der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene nach zuvor festgelegten Kriterien. Auf Studienebene wurden hier unter anderem die Aspekte Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten und des Behandlers sowie Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung berücksichtigt. Auf Endpunktebene wurden Aspekte wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte (Behandlung fehlender Werte und Drop-outs) in die Beurteilung einbezogen. Gemäß der Dossievorlage wurden die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien tabellarisch zusammengefasst. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene anhand der oben

aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Da zur Darstellung des medizinischen Nutzens zwei relevante Studien zum Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Placebo identifiziert wurden, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Die Meta-Analyse wurde mit der Software „Review Manager“ (RevMan, Version 5) durchgeführt. Sofern berichtet, wurden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basierten auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem FEM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe Abschnitt 4.2.5.3) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, konnten diese, wenn möglich, aus Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des Odds Ratio (OR) zusammengefasst. Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine ORs berichtet wurden, so wurden diese inkl. exakter 95% Konfidenzintervalle unter Verwendung der RevMan-Software selbst berechnet. Im Fall, dass 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. Wenn zwei oder mehr Zellen eine 0 aufwiesen, wurden keine Schätzer oder Konfidenzintervalle berechnet. Im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder hoher Ereignisraten wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das relative Risiko [RR]) und für Sensitivitätsanalysen verwendet. Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie ein zusammenfassender Effektschätzer – im Fall hinreichender Homogenität) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen wurden.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung für Subgruppen nach Alter und Geschlecht. Dies sind Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen können.

Alle Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. 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.

Zum Zweck des indirekten Vergleichs zur unterstützenden Beschreibung der Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wurden mittels systematischer Literaturrecherche Meta-Analysen identifiziert, die das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen entweder unter Saxagliptin-Behandlung oder unter Sulfonylharnstoff-Behandlung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersuchten.

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wurde mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

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

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

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

$$(3) \quad \ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), sowie das Hazard Ratio (HR). Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zu einigen der vorab definierten Zielgrößen liegen keine relevanten Studien vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden Endpunkte: einige Folgekomplikationen (Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität), stationäre Behandlungen, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit. Für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ liegen Daten aus einer von BMS/AZ durchgeführten gepoolten Analyse (systematischer Review) mit dem Arzneimittel Saxagliptin vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der berichteten Zielgrößen zum medizinischen Nutzen und dann im Anschluss die Ergebnisse zum Zusatznutzen dargestellt. Alle hierfür

herangezogenen Studien wurden mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt. Bioäquivalenzstudien zeigten, dass die Fixkombination von Metformin und Saxagliptin (Komboglyze®) gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist. Darüber hinaus wurde in diesem Modul nur diejenige Patientenpopulation betrachtet, die mit Metformin+Saxagliptin in der unter Anwendung von Komboglyze erreichbaren Tagesdosis von ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurde (Zielpopulation).

Obwohl im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits bestätigt wurde, dass Komboglyze bei der Behandlung von Typ-2-Diabetikern ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist, wurde der medizinische Nutzen von Komboglyze in diesem Dossier erneut, jedoch mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte, dargestellt.

Die **Ergebnisse zum Nutzen** basieren auf einer Meta-Analyse von zwei relevanten RCT der Phase III (CV181014 und D1680C00006).

Eine optimierte Blutzuckerkontrolle (und damit die HbA1c-Einstellung) wird von der deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) empfohlen (Zielvorgabe HbA1c $< 6,5\%$, sofern dies ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen erreicht werden kann). Kann der HbA1c nicht in bestimmten Grenzen gehalten werden, wird die Kombinationstherapie mit einem anderen oralen Antidiabetikum (OAD) bzw. einem GLP-1-Agonisten oder bei einem HbA1c $\geq 7,5\%$ eine kombinierte OAD/Insulintherapie empfohlen. Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar. In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), einer großen klinischen Studie, 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. Allerdings sollte dieser Ziel unter Vermeidung von Hypoglykämien erfolgen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin den Blutzucker (gemessen anhand des HbA1c) im Vergleich zu Metformin+Placebo nach 24 Wochen statistisch signifikant stärker senkt (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -0,76 [-1,11;-0,40]), das Auftreten von Hypoglykämien jedoch nicht signifikant erhöht. Auch für die Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zeigte sich in der Studie CV181014 nach 24 Wochen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Die Daten der Verlängerungsphase zeigen zudem, dass der HbA1c-Wert unter der Metformin+Saxagliptin-Behandlung nachhaltig gesenkt wird (MWD [95%-KI]: -0,78 [-1,07;-0,48]). Patienten, deren Blutzucker mit Metformin nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können mit Hilfe von Komboglyze somit effektiv und sicher weiter behandelt werden. Darüber hinaus zeigt das Ergebnis der Meta-Analyse (CV181014 und D1680C00006 nach 24 Wochen) für die Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% bzw. unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht hatten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 2,60 [1,10;6,14] bzw. 5,10 [1,42;18,27]).

Patienten, deren Blutzucker mit Metformin nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können mit Hilfe von Metformin+Saxagliptin somit effektiv und sicher weiter behandelt werden, da eine weitere Blutzuckersenkung ohne eine statistisch signifikante Erhöhung der Hypoglykämien erzielt werden kann. Im Hinblick auf Gewichtsveränderungen oder das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, kardialen Ereignissen und von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das Auftreten von kardialen Ereignissen war in beiden Gruppen sehr selten. Damit kann gezeigt werden, dass es unter der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu einer Metformin-Monotherapie weder zu einer Gewichtszunahme noch zu einem vermehrten Auftreten von unerwünschten Ereignissen kommt.

Aus den Ergebnissen zum Nutzen ergibt sich, dass die Behandlung mit Komboglyze bei Patienten, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann, eine wirksame und sichere Therapiemöglichkeit darstellt.

Die **Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen** basieren auf einer direkt vergleichenden RCT mit der freien Kombination der Wirkstoffe Metformin+Saxagliptin gegen die Kombination des Sulfonylharnstoffs Glipizid mit Metformin (im Folgenden als „Metformin+Glipizid“ bezeichnet). Für die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ sowie „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wurde in Abschnitt 4.3.2.3 unterstützend eine Meta-Analyse von BMS/AZ hinzugezogen, welche das Ziel hatte, das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil einer Saxagliptin-Behandlung zu untersuchen.

In der direkten Vergleichsstudie gegen Metformin+Glipizid konnte für den Endpunkt „Hypoglykämien“ nach 52 bzw. 104 Wochen gezeigt werden, dass bei Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, statistisch signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auftraten, d. h. ein Absinken des Blutzuckerwerts auf ≤ 50 mg/dL (OR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,33] nach 52 Wochen und 0,02 [0,00;0,30] nach 104 Wochen). Bestätigte Hypoglykämien kamen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe nicht vor. Auch patientenberichtete, d. h. vom Patienten mittels Tagebuch notierte Hypoglykämien traten unter Behandlung mit Metformin+Saxagliptin statistisch signifikant seltener auf als bei den mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten (OR [95%-KI]: 0,04 [0,02;0,09] nach 52 Wochen und 0,05 [0,02;0,10] nach 104 Wochen). Die Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c, unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen erreichten signifikant mehr Patienten mit einer Metformin+Saxagliptin-Behandlung einen HbA1c-Wert von unter 6,5%, ohne eine Hypoglykämie erfahren zu haben (OR [95%-KI]: 2,06 [1,29;3,29] / 2,09 [1,64;3,07]). Das gleiche gilt für die Erreichung eines HbA1c-Wertes von unter 7% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI]: 1,70 [1,09;2,64] / 2,22 [1,33;3,70]).

Die Vermeidung von Hypoglykämien ist eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Damit ergibt sich für Komboglyze ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen, der in der bedeutsamen Vermeidung von Hypoglykämien begründet liegt.

Bezogen auf die Gewichtsveränderung zeigte sich in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -2,6 kg [-3,3;-1,9] nach 52 Wochen und -2,9 kg [-3,7;-2,1] nach 104 Wochen). Die mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten nahmen im Mittel um 1,4 kg (nach 52 Wochen) bzw. 1,6 kg (nach 104 Wochen) ab, während die mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten an Gewicht zunahmen (+1,3 kg zu beiden Zeitpunkten). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ wurde als unerwünschtes Ereignis bewertet. Der Anteil der Patienten, die mehr als 7% an Gewicht zugenommen hatten, war in der Metformin+Glipizid-Gruppe deutlich höher (13 (5,9%) vs. 1 (0,4%) nach 52 Wochen und 17 (7,7%) vs. 2 (0,9%) nach 104 Wochen). Das Odds Ratio [95%-KI] lag nach 52 Wochen bei 0,07 [0,01;0,53] und nach 104 Wochen bei 0,10 [0,02;0,45].

Damit liegt eine bedeutsame Vermeidung der nicht schwerwiegenden Symptome bzw. Nebenwirkungen vor. Durch die bedeutsame Vermeidung relevanter Gewichtszunahmen ($>7\%$) ergibt sich für Komboglyze ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Sowohl die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse als auch das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse und kardiale Ereignisse waren während der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin und mit Metformin+Glipizid statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Für keinen der betrachteten Endpunkte gab es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid durch die Faktoren Alter oder Geschlecht. Daher kann man von einem über alle Gruppen hinweg konstanten Behandlungseffekt ausgehen.

Das Auftreten von kardialen Ereignissen war in der RCT in beiden Behandlungsgruppen sehr selten. Um die Aussagekraft der Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ sowie „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ zu erhöhen, wurden zusätzlich die Ergebnisse einer von BMS/AZ durchgeführten Meta-Analyse betrachtet (Frederich 2010). Die Ergebnisse dieser Analyse, die speziell dafür ausgerichtet war, im Rahmen des Zulassungsprogramms die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin (2,5; 5; 10 mg) zu bewerten, konnten zeigen, dass Saxagliptin im Vergleich zu anderen Komparatoren (Metformin, Placebo, auftitriertes Glibenclamid) keinen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko hat.

Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen war in der Meta-Analyse von Frederich gering, und es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,61 [0,36;1,02]). Auch das Auftreten von schwerwiegenden

kardiovaskulären Ereignissen (definiert als Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, MACE) war mit 23 (0,7%) von insgesamt 3356 Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 18 (1,4%) von insgesamt 1251 Patienten bei den mit den Komparatoren behandelten Patienten sehr gering. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (HR [95%-KI]: 0,44 [0,24;0,82]) zugunsten von Saxagliptin. Das Ereignis „kardiovaskulärer Tod“ trat lediglich bei 7 (0,2%) der mit Saxagliptin behandelten Patienten, jedoch bei 10 (0,8%) der mit den Komparatoren behandelten Patienten auf, was auch einen statistisch signifikanten Unterschied darstellt (OR [95%-KI]: 0,26 [0,10;0,68]). Unter Behandlung mit der für Komboglyze zugelassenen Saxagliptin-Dosis (5 mg) verstarben lediglich 2 (0,2%) von 1269 Patienten aus kardiovaskulären Gründen.

Auch im Hinblick auf die Gesamtmortalität konnte ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden. In der Saxagliptin-Gruppe verstarben 10 (0,3%) Patienten, wohingegen 12 (1,0%) Patienten in der Vergleichsgruppe starben (OR [95%-KI]: 0,31 [0,13;0,72]).

Ergebnisse aus Langzeitstudien, in denen die Beeinflussung klinischer Endpunkte - wie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität - untersucht werden, liegen derzeit für Saxagliptin noch nicht vor. BMS/AZ führt in Kooperation mit TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) aktuell eine große randomisierte klinische Vergleichsstudie namens SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – TIMI 53) durch. In diese Studie werden 16.500 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz aufgenommen. Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, exkl. GLP1-Analoga und anderer DPP4-Inhibitoren) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Beim Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte confirmatorisch getestet. Das sind ein erweiterter kombinierter Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einer instabilen Angina oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der SAVOR Studie (NCT01107886) werden im Jahr 2013 erwartet. Mit Hilfe dieser Studie werden robuste Daten für das kardio- bzw. zerebrovaskulären Profil von Saxagliptin vorliegen.

Den Daten der Saxagliptin-Behandlung aus der Meta-Analyse von Frederich et al. wurden die Daten der Sulfonylharnstoff-Behandlung aus zwei systematischen Reviews gegenübergestellt, die durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert wurden (Rao 2008 und Selvin 2008). Für die Endpunkte „Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Kardiovaskulärer Tod“ und „Gesamtmortalität“ konnte ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden. In Bezug auf den kardiovaskulären Tod und die Gesamtmortalität konnten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten von Saxagliptin beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,28 [0,10;0,77] / 0,34 [0,14;0,83]). Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung

verstarben als unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. Da die zwei größten in der Analyse eingeschlossenen Studien (CV181014 und CV181039) mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt wurden, kann von einem positiven kardiovaskulärem Profil von Komboglyze® im Vergleich zur Metformin+Sulfonylharnstoff ausgegangen werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen wurde anhand der direkt vergleichenden Studie D1680C00001 des zu bewertenden Arzneimittels Komboglyze gegenüber der Kombination aus Metformin+Sulfonylharnstoff für erwachsene Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann, beurteilt. Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

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

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Beträchtlich	Hinweis
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien)	Kein Schaden	Hinweis
Kardiale Ereignisse	Kein Schaden	Hinweis

Eine Verminderung des Körpergewichts zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität stellt die Grundlage einer Diabetestherapie dar. Das metabolische Syndrom, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin unter anderem wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt.

Des Weiteren ist die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel bei Typ-2-Diabetikern. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass eine intensivere Blutzuckersenkung mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien assoziiert sein kann. Hypoglykämien stellen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar, insbesondere bei Patienten, die schon lange an Diabetes mellitus Typ-2 erkrankt sind und makrovaskuläre Veränderungen aufweisen. Weiterhin konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Häufigkeit des Auftretens sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert.

Insbesondere für die Sulfonylharnstoffe bestehen Hinweise auf eine erhöhte Kardiotoxizität. Bereits seit der Veröffentlichung der UGDP (The University Group Diabetes Program)-Studie vor 40 Jahren wird über eine mögliche Kardiotoxizität von Sulfonylharnstoffen diskutiert. Diese Studie belegt eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit für Tolbutamid. Eine kanadische Kohortenstudie bestätigte die Kardiotoxizität der Sulfonylharnstoffe. Dabei ergab sich, dass die Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff der ersten Generation oder mit Glibenclamid die Sterblichkeit im Vergleich zu Metformin erhöhte.

Auf diesem Hintergrund und aufgrund der zuvor dargestellten Ergebnisse ergibt sich insgesamt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die kombinierte Therapie mit Metformin+Saxagliptin hat in der Studie D1680C00001 ihren klinischen Zusatznutzen im Vergleich zur Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff gezeigt.

Die Behandlung mit Komboglyze stellt damit eine wirksame, langanhaltende (über zwei Jahre) und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie dar, mit geringem Risikopotential bezüglich der überaus belastenden und potenziell lebensgefährlichen Hypoglykämien. Dadurch, dass Komboglyze im Gegensatz zu der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin als eine Tablette verabreicht wird, kann die Anzahl der einzunehmenden Tabletten sinken, wodurch der Komfort für die Patienten und möglicherweise auch die Compliance steigt.

Für die Patientenpopulation, bei welcher die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angewendet werden kann oder nicht geeignet ist, besteht allein aufgrund dieser Tatsache ein besonderer medizinischer Zusatznutzen von Komboglyze gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoffen, der um den (hier entgangenen) Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst erhöht ist.

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

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.

Diabetes mellitus Typ 2 (früher nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM) 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 Diabetes mellitus Typ 2 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 dem Handelsnamen Glucophage® zugelassen. Anstelle von „Saxagliptin als Hydrochlorid“ und „Metforminhydrochlorid IR“ soll im weiteren Verlauf der Kürze halber nur noch von Saxagliptin oder Metformin gesprochen werden.

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

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

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

Das vorliegende Modul 4A stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A dar. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen im Anwendungsgebiet B wird in einem separaten Modul (Modul 4B) dargestellt.

Fragestellung

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

Der Bewertung des Zusatznutzens vorangestellt ist die Darstellung des medizinischen Nutzens von Komboglyze gegenüber Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte. Komboglyze wurde im Rahmen der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien zu Metformin+Saxagliptin prä-definierten primären Endpunkte bestätigt (EMA, 2011).

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die unter maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen. Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Population der Patienten betrachtet, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Verabreichung von Komboglyze möglich wäre (mindestens 1700 mg). Diese wird im Folgenden Zielpopulation genannt. Die Ergebnisse der Zielpopulation wurden zwecks dieser Nutzenbewertung post-hoc aus der Studienpopulation extrahiert. Um den Zulassungsstatus abzubilden, werden die Ergebnisse der Zielpopulation präsentiert.

Vergleichstherapie

Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist die Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff.

Endpunkte

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

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.

Darüber hinaus werden im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich die Ergebnisse einer aktuellen Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie zur zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität verwendet, um die kardio- und zerebrovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin darstellen zu können.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Komboglyze zugelassen ist (AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb, 2012): Erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Zielpopulation betrachtet, d. h. Patienten welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Verabreichung von Komboglyze möglich wäre (mindestens 1700 mg).

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

Die Studien von AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb stammen aus dem Entwicklungsprogramm von Saxagliptin und wurden mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt. Im Rahmen der Zulassung konnte anhand von drei Bioäquivalenzstudien gezeigt werden, dass die fixe Kombination (Komboglyze) äquivalent zu der freien Kombination ist (AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb, 2012).

Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Komboglyze herangezogen werden.

Vergleichstherapie: Die Kontrollgruppe entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA im Beratungsgespräch am 11.08.2011 festgelegt wurde (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2): Eine Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff+Metformin.

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

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Stationäre Behandlungen

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

Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($<6,5\%$ / $<7\%$) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden.

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

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

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes Typen und Behandlungs-naive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin (5 mg/Tag) und Metforminhydrochlorid IR (≥ 1700 mg/Tag)* (freie Kombination oder fixe Kombination) ¹	Behandlung mit Metformin XR
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff +Metformin oder Metformin+Placebo ¹	Andere Kombinations- oder Monotherapien, Metformin XR
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT ¹	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥ 24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

IR: immediate release (sofortige Wirkstofffreisetzung); XR: extended release (verlängerte Wirkstofffreisetzung); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

*Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Komboglyze möglich ist (Zielpopulation).

¹ Für den indirekten Vergleich werden die Ein- und Ausschlusskriterien dahingehend modifiziert, dass als Studientyp auch systematische Reviews eingeschlossen werden und als Intervention alle Behandlungen mit Saxagliptin und als Vergleichstherapie alle Behandlungen mit Sulfonylharnstoffen in Betracht kommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

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

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

vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Obwohl vor Einreichung des Dossiers noch keine Zulassung in einem anderen Land länger als 12 Monate bestanden hat (erstmalige Zulassung am 24.11.2011), wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Komboglyze durchgeführt. Die Notwendigkeit hierfür ergab sich, da die vorliegende Nutzenbewertung, wie auch das Zulassungsdossier, auf Studien mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin basiert. Die Bioäquivalenz der freien und fixen Kombination ist im European Public Assessment Report (EPAR) beschrieben (EMA, 2011). Da Saxagliptin als Monosubstanz bereits seit dem 31.07.2009 in den USA und seit dem 01.10.2009 in der EU zugelassen ist, könnten weitere Studien, welche für diese Nutzenbewertung relevant sein könnten, auch schon vor der Erteilung der Zulassung von Komboglyze mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt worden sein.

Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit systematischen Reviews bezüglich kardio- bzw. zerebrovaskulärer Endpunkte

Für die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wurden kardiale Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsevaluation erhoben. Die Ergebnisse haben jedoch aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und der nur sehr kleinen Anzahl an kardialen Ereignissen eine geringe Aussagekraft. Aus diesem Grund werden zusätzlich die Ergebnisse einer aktuellen Meta-Analyse als weitere Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt, da dies die einzige z. Zt. verfügbare Quelle für diese patientenrelevanten Endpunkte ist. Diese Analyse wurde speziell danach ausgerichtet, die kardio- und zerebrovaskuläre Sicherheit in acht gepoolten Studien aus dem Zulassungsverfahren von Saxagliptin zu bewerten.

Zur Identifikation von systematischen Reviews zu den Endpunkten „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wird deshalb in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 eine gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, mit dem Ziel, anhand von Meta-Analysen, bei geeigneter Datenlage, einen indirekten Vergleich machen zu können.

Beschreibung der Suche

Die bibliografischen Literaturrecherchen werden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials bzw. Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database) 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.

Bei allen Recherchen werden nur Humanstudien mit englischem oder deutschem Volltext berücksichtigt. Eine Einschränkung auf RCT (Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapien) bzw. systematische Reviews (Literaturrecherche für den indirekten Vergleich von Studien mit kardiovaskulären Endpunkten) wird mithilfe von validierten Filtern vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 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 von Dritten vollständig identifiziert werden.

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

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

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten über Metformin+Saxagliptin für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den etablierten medizinischen Studienregistern anhand der nachfolgend dargestellten Methodik durchgeführt.

Die detaillierte Suchstrategie, das Datum der Suche und die Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Weitere Einschränkungen als die in der jeweiligen Suchstrategie genannten werden nicht vorgenommen. Für jede Suche wird eine an das jeweilige Studienregister adaptierte Suchstrategie verwendet.

Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO).

Da das Studienregister clinicalstudyresults.org nicht mehr zur Verfügung steht, wird hier keine Suche vorgenommen.

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 bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert.

Für die Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches werden die Ein- und Ausschlusskriterien dahingehend modifiziert, dass als Studientyp auch systematische Reviews eingeschlossen werden und als Intervention alle Behandlungen mit Saxagliptin in Betracht kommen.

Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien werden in einen Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

Die 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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Drop-outs

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 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-G.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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 4.3.2.3.2 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-F). Für die unter Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Meta-Analysen mit den Studien zu den Sulfonylharnstoffen und für die gepoolte Analyse der Zulassungsstudien zu Saxagliptin werden die Design-Charakteristika in Anlehnung an die MOOSE-Checkliste dargestellt (siehe Anhang 4-F). Die Überprüfung der Validität erfolgt mittels des AMSTAR-Instruments.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren werden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), HbA1c vor Randomisierung, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. prozentualen 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) bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen berichtet. Zusätzlich dazu wird für dichotome Zielvariablen das OR als das vom G-BA präferierte Effektmaß berechnet. Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine ORs berichtet wurden, so wurden diese inkl. exakter 95% Konfidenzintervalle unter Verwendung der RevMan-Software selbst berechnet. Im Fall, dass 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. Wenn zwei oder mehr Zellen eine 0 aufwiesen, wurden keine Schätzer oder Konfidenzintervalle berechnet. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wurde 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 wurden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. Standardfehler=Standardabweichung/ $\sqrt{n}$.

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollen berücksichtigt werden:

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

- Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
 - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
 - Stationäre Behandlungen

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 Diabetes mellitus Typ 2 die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel ist (IQWiG, 2009a), dabei aber berücksichtigt werden muss, dass eine intensivierte Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien zur Folge haben kann (UK Prospective Study Group, 1998a; 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 4-4 ist die für diesen Zweck herangezogene Methodik dargestellt.

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

Ergebnis für die Einzelendpunkte		Ergebnis der gemeinsamen Betrachtung
Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	Hypoglykämie-Rate	-Bewertung des Zusatznutzens
Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen ¹
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Nachteil	Nachteil	Schaden

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 FDA (FDA, 2008), auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht BGSM bezieht (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z.B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsschwelle (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.

¹Für 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.

²Auch 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 durchaus in Frage gestellt wird.

Wie Tabelle 4-4 zu entnehmen ist, muss bei der gemeinsamen Betrachtung dieser Endpunkte im Vergleich zum aktiven Komparator (Zusatznutzen) vor allem eine Verbesserung der Therapieverträglichkeit in Bezug auf die 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 durchaus in Frage gestellt wird.

Zudem soll im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% bzw. <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden. In den deutschen Leitlinien wird ein HbA1c-Zielwert von <6,5% empfohlen, welcher aber nur angestrebt werden soll, wenn dabei auch das Auftreten bedeutender Nebenwirkungen wie

Hypoglykämien vermieden werden kann. In den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird darauf hingewiesen, dass die Therapieziele individuell auf den Patienten abgestimmt werden sollen und dabei der allgemeine Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, Alter sowie das individuelle Hypoglykämierisiko in Betracht gezogen werden müssen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Es hat sich gezeigt, dass nicht alle derzeit in Deutschland verfügbaren Antidiabetika dafür geeignet sind, dieses Therapieziel zu erreichen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Zur Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und kardiovaskuläre Ereignisse (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) betrachtet.

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 explizit dargestellt (IQWiG, 2009a). Da Diabetes 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 kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie in den Leitlinien als vorteilhaft und stellt somit ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Daher werden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet.

Alle in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden sowie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunkte als patientenrelevant einstuft (IQWiG, 2009a). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dar.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie etwa Review Manager (RevMan, Version 5), durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Falls vorhanden werden adjustierte Werte gegenüber ‚rohen‘ Werten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder im Falle hoher Ereignisraten, werden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das RR) und für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Kapitel 4.2.5.4). Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab. Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwertdifferenzen berechnet.

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

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

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik

(Higgins et al., 2003). Um statistische Heterogenität festzustellen wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die I^2 Statistik gelten die im Cochrane Handbuch (Higgins und Green, 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 mögliche Ursachen der Heterogenität diskutiert und mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt:

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

In diesen Fällen werden die Resultate zu patientenrelevanten 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, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können 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.

Folgende Sensitivitätsanalysen sind, sofern Daten für jeweils beide Behandlungsoptionen vorhanden sind, im Ergebnisteil adressiert: zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik und zum Ersetzen fehlender Werte bei stetigen Zielvariablen wurde für die direkt vergleichende Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben den primären Analysen (Last observation carried forward, LOCF Methode) auch eine Repeated-Measures Analysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von

Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Für die Zielpopulation gemäß Zulassung wurden 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.

Ein p-Wert $<0,2$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Liegt der p-Wert unter 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, qualitative versus quantitative Interaktion) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Meta-Analyse durchgeführt. Meta-Regressionen werden bei geringer Studienzahl (<5) nicht durchgeführt.

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

- Alter (<65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)

Für alle Subgruppenanalysen nach dem Alter und Geschlecht wurden die Endpunkte Endpunkte post-hoc berechnet, da im Studienbericht nur Subgruppenauswertungen der gesamten Studienpopulation vorliegen.

Für das quantitative Merkmal ‚Alter‘ wurden 65 Jahre als Trennpunkt für die Subgruppenkategorien gewählt, um die Population der älteren Patienten gemäß Leitlinien der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) zu berücksichtigen.

Es wurden keine Subgruppenanalysen nach dem Schweregrad der Erkrankung durchgeführt. Die Begründung hierfür ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 angegeben.

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 möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen (Glenny et al., 2005).

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er wird für Saxagliptin versus Sulfonylharnstoffe für die Endpunkte kardio- und zerebrovaskuläre Sicherheit 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 kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich

wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substantieller klinischer Heterogenität, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches führen kann, können entsprechende Studien aus dem indirekten Vergleich begründet ausgeschlossen werden.

Der in diesem Dossier dargestellte indirekte Vergleich beruht auf Metaanalysen, die nicht ausschließlich auf RCT, sondern auch auf Beobachtungsstudien basieren. Daher wird er als weitere Evidenz im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben.

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

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

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

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

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

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

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181080	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Metformin (≥1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (≥1500 mg/Tag) +Placebo
CV181085	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Metformin XR (1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (hochtitriert auf 2000 mg/Tag) +Placebo
D1680L00005	nein	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin XR (1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (hochtitriert auf 2000 mg/Tag) +Placebo
D1680L00003	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Metformin XR (1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (hochtitriert auf 2000-2700 mg/Tag) +Placebo
D1680L00002 (CV181090)	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin +Glimepirid (1-6 mg/Tag)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181169	nein	laufend	24 Wochen	Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) +Placebo
MB102129	nein	laufend	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	laufend	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
CV181142	nein	laufend	6 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 27.8.2012 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D1680C00002 (CV181056)	Die Kontrollgruppe wurde mit Sitagliptin behandelt. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
CV181066	Die Studiendauer beträgt nur vier Wochen.
CV181080	Die Studiendauer beträgt nur 12 Wochen.
CV181085	Die Studiendauer beträgt 4 Wochen. Außerdem wurde die Kontrollgruppe mit einer Hochtitrierung der Metformindosis behandelt. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
D1680L00005	Die Kontrollgruppe wurde mit einer Hochtitrierung der Metformindosis behandelt. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
D1680L00003	Die Kontrollgruppe wurde mit einer Hochtitrierung der Metformindosis behandelt. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
D1680L00002 (CV181090)	Es liegt noch kein Studienbericht vor, daher sind keine Ergebnisse verfügbar.
CV181169	Die Studie vergleicht Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin und mit Metformin+Dapagliflozin. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
MB102129	Die Studie vergleicht Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
CV181142	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor. Außerdem beträgt die Studiendauer nur 6 Wochen.

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als

nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 03.09.2012 nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Saxagliptin erzielte insgesamt 190 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=18) wurden die verbleibenden 172 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gesichtet. Die Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Basierend auf den Informationen des Titels und des Abstracts wurden 159 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 13 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 10 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Ausschlussgründe: es handelte sich nicht um eine randomisierte klinische Studie, falsche Intervention, falsche Vergleichstherapie oder falsche Patientenpopulation).

Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche drei relevante Publikationen. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die Publikationen (Göke et al., 2010), (Yang et al., 2011) und (DeFronzo et al., 2009).

In der Publikation von B. Göke et al., 2010 wird über die Ergebnisse der aktiv mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff kontrollierten Studie D1680C00001 berichtet. Die Publikation berichtet allerdings nur die Ergebnisse der Studienpopulation und macht keine Angaben zur Zielpopulation. Für das vorliegende Dossier wurden die Originalstudiendaten für die Zielpopulation post-hoc ausgewertet und werden zur Darstellung des Zusatznutzens verwendet.

Die Publikationen von R. A. DeFronzo et al., 2009 und W: Yang et al., 2011 beziehen sich auf die placebokontrollierten Studien CV181014 und D1680C00006 (CV181064). Auch hier haben die Publikationen nur die Ergebnisse der Studienpopulation berichtet und machen keine Angaben zur Zielpopulation. Für das vorliegende Dossier wurden die Originalstudiendaten

für die Zielpopulation post-hoc ausgewertet und werden für die Darstellung des Nutzens verwendet

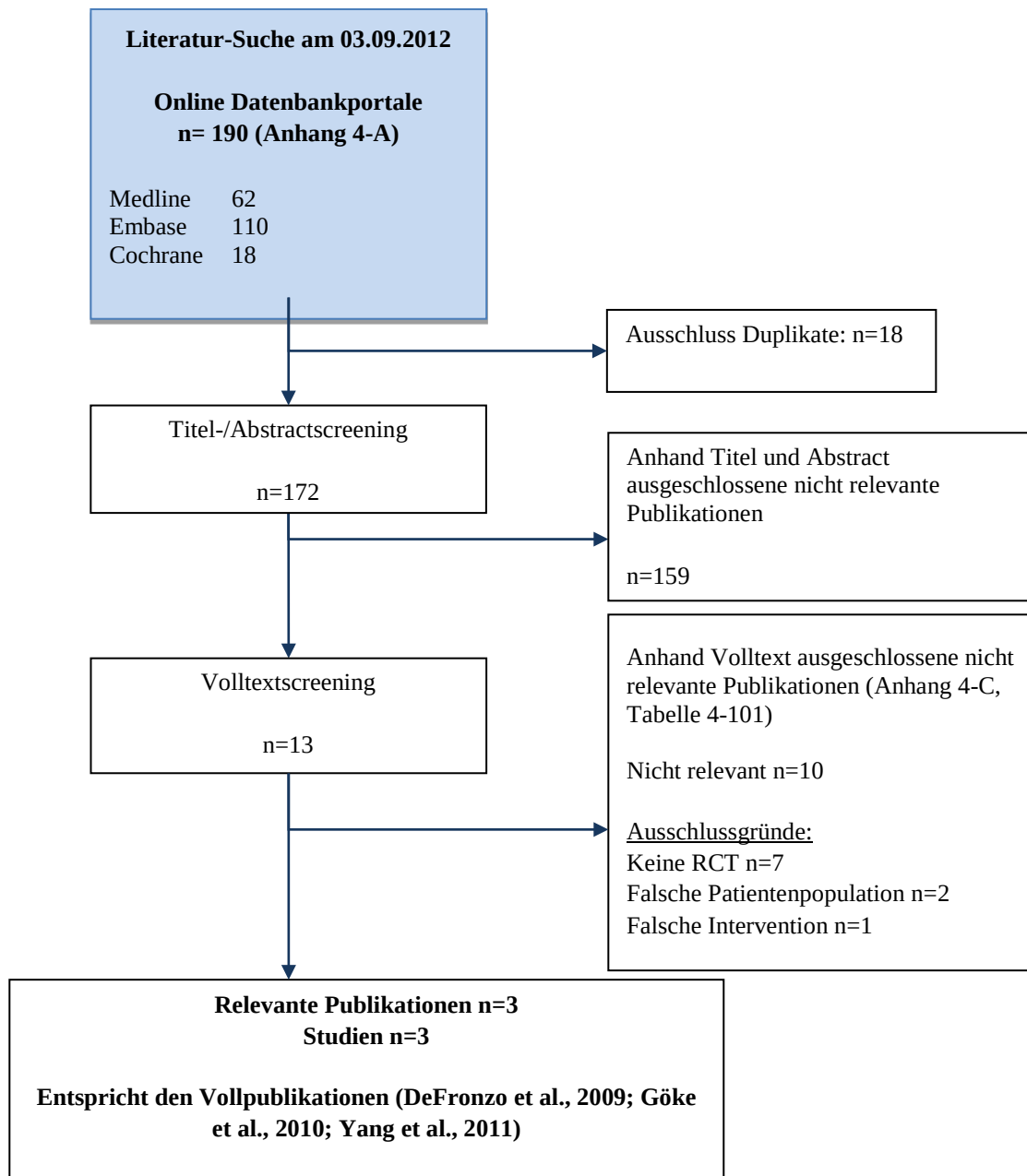


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
D1680C00001 (CV181054)	clinicaltrials.gov [NCT00575588] (ClinicalTrials.gov, 2012h)	ja	ja
D1680C00006	clinicaltrials.gov [NCT00661362] (ClinicalTrials.gov, 2012b)	ja	ja
CV181014	clinicaltrials.gov [NCT00121667] (ClinicalTrials.gov, 2012a) WHO ICTRP [NCT00121667] (ICTRP Search Portal, 2012a)	ja	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
D1680C 00006	nein*	ja	nein	ja (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2010)	ja [NCT00661362] (ClinicalTrials.gov , 2012b)	ja (Yang et al., 2011)
CV1810 14	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2007)	ja [NCT00121667] (ClinicalTrials.gov , 2012a) [NCT00121667] (ICTRP Search Portal, 2012a)	ja (DeFronzo et al., 2009)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
D1680C 00001 (CV181 054)	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011)	ja [NCT00575588] (ClinicalTrials.gov , 2012h)	ja (Göke et al., 2010)
*Es handelt sich um eine Zulassungsstudie im asiatischen Raum. a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: 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
CV181014	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann ($\text{HbA1c} \geq 7,0\%$ und $\leq 10\%$).	Saxagliptin 2,5 mg +Metformin (n=192)* Saxagliptin 5 mg +Metformin (n=191)* Saxagliptin 10 mg +Metformin (n= 181) Metformin+Placebo (n= 179)*	Enrollment-Phase: 3 Wochen Lead-in Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 182 Wochen (Langzeitstudie)^	International 07/2005–02/2010	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 24 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 154 Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 24 und 154 Anzahl Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1680C00001	RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c > 6,5% und ≤10%).	Saxagliptin + Metformin (n= 428) Glipizid + Metformin (n= 430)	Enrollment-Phase: 3 Wochen Lead-in Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Verlängerungsphase: 52 Wochen	International 12/2007–08/2010	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 52 und bis Woche 104 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Anzahl Hypoglykämien Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 52 und 104 Unerwünschte Ereignisse Kardiovaskuläre Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1680C00006	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene asiatische Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin, Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden kann ($\text{HbA1c} \geq 7,2\%$ und $\leq 10\%$).	Saxagliptin+ Metformin (n= 283) Metformin+Placebo (n= 287)	Enrollment-Phase: 3 Wochen Lead-in Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	International 06/2008–09/2009	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 24 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Anzahl Hypoglykämien Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 24 Unerwünschte Ereignisse Kardiovaskuläre Ereignisse

^ in der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe.

*nur die Gruppe Saxagliptin 5 mg und Placebo, jeweils in Kombination mit Metformin, werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Placebo/Glipizid jeweils + Metformin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CV181014	Metformin (offene Gabe)+Saxagliptin 5mg	Metformin (offene Gabe)+Placebo	Run-in Phase: Einfachblinde Placebo-Gabe, offene Metformin-Gabe Behandlung doppelblind: Saxagliptin 5 mg + gleichbleibende Dosis von Metformin versus Placebo+gleichbleibende Dosis von Metformin
D1680C00001	Metformin (offene Gabe)+Saxagliptin 5mg	Metformin (offene Gabe)+Glipizid	Run-in Phase: Einfachblinde Placebo-Gabe, offene Metformin-Gabe (1500, 2000, 2500 oder 3000 mg pro Tag) Behandlung doppelblind: Saxagliptin 5 mg+gleichbleibende Dosis von Metformin versus Glipizid 5–20 mg+gleichbleibende Dosis von Metformin (Glipizid anfangs 5 mg, danach mit Hilfe einer double-dummy Technik, um eine Verblindung zu gewährleisten, konnte die Dosis auf bis zu 20 mg angepasst werden)
D1680C00006	Metformin (offene Gabe)+Saxagliptin 5 mg	Metformin (offene Gabe)+Placebo	Run-in Phase: Einfachblinde Placebo-Gabe, offene Metformin-Gabe Behandlung doppelblind: Saxagliptin 5 mg+gleichbleibende Dosis von Metformin versus Placebo+gleichbleibende Dosis von Metformin

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Charakteristika der in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossenen Patientenpopulationen (Studiepopulation und Zielpopulation) hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI und Gewicht (Tabelle 4-11 und Tabelle 4-13) sowie Baseline-HbA1c, Diabetesdauer und Anzahl der Studienabbrecher (Tabelle 4-12 und Tabelle 4-14)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – 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)
CV181014					
Metformin+Saxagliptin	191	54,68 (9,62)	46,1 / 53,9	31,23 (4,67)	87,27 (17,05)
Metformin+Placebo	179	54,75 (10,17)	46,4 / 53,6	31,57 (4,80)	87,14 (17,75)
D1680C00001					
Metformin+Saxagliptin	428	57,50 (10,26)	50,5 / 49,5	31,51 (5,70)	88,72 (18,61)
Metformin+Glipizid	430	57,59 (10,37)	46,0 / 54,0	31,33 (6,17)	88,59 (19,64)
D1680C00006					
Metformin+Saxagliptin	283	53,75 (10,42)	51,9 / 48,1	26,29 (3,58)	68,91 (12,47)
Metformin+Placebo	287	54,36 (10,06)	51,6 / 48,4	26,11 (3,50)	68,98 (11,87)

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

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
CV181014				Nach 24 Wochen:
Metformin+Saxagliptin	191	8,1 (0,8)	6,4 (4,7)	48 (25,1)
Metformin+Placebo	179	8,1 (0,9)	6,7 (5,6)	67 (37,4)
				Nach 206 Wochen:
Metformin+Saxagliptin				133 (69,6)
Metformin+Placebo				140 (78,2)
D1680C00001				Nach 52 Wochen:
Metformin+Saxagliptin	428	7,7 (0,9)	5,5 (4,5)	116 (27,1)
Metformin+Glipizid	430	7,7 (0,9)	5,4 (4,7)	109 (25,3)
				Nach 104 Wochen:
Metformin+Saxagliptin				263 (61,4)
Metformin+Placebo				283 (65,8)
D1680C00006				Nach 24 Wochen:
Metformin+Saxagliptin	283	7,9 (0,8)	5,1 (5,0)	29 (10,2)
Metformin+Placebo	287	7,9 (0,8)	5,1 (4,0)	40 (13,9)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulation– 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)
CV181014					
Metformin+Saxagliptin	96	56,04 (9,41)	36,5 / 63,5	31,63 (4,56)	90,37 (16,41)
Metformin+Placebo	83	53,87 (10,20)	39,5 / 60,2	31,45 (4,51)	89,33 (16,23)

D1680C00001					
Metformin+Saxagliptin	234	56,68 (9,94)	46,6 / 53,4	32,05 (5,72)*	91,56 (18,57)
Metformin+Glipizid	221	57,21 (10,0)	38,9 / 61,1	31,47 (6,26)	90,49 (19,14)
D1680C00006					
Metformin+Saxagliptin	59	52,34 (9,31)	47,5 / 52,5	27,34 (4,19)	72,82 (13,00)
Metformin+Placebo	60	53,46 (9,24)	23,7 / 63,3	26,98 (3,92)	73,35 (12,92)

*N=233

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

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
CV181014				Nach 24 Wochen:
Metformin+Saxagliptin	96	8,2 (0,8)	7,4 (5,1)	27 (28,1)
Metformin+Placebo	83	8,2 (1,0)	7,6 (5,4)	34 (41,0)
				Nach 206 Wochen*:
Metformin+Saxagliptin	96			76 (78,4)
Metformin+Placebo	83			74 (87,1)
D1680C00001				Nach 52 Wochen:
Metformin+Saxagliptin	234	7,7 (0,9)	5,8 (4,6)	70 (29,9)
Metformin+Glipizid	221	7,7 (0,9)	5,5 (5,0)	61 (27,6)
				Nach 104 Wochen:
Metformin+Saxagliptin	234			153 (65,4)
Metformin+Placebo	221			146 (65,8)
D1680C00006				
Metformin+Saxagliptin	59	8,2 (0,9)	5,2 (4,5)	10 (16,9)
Metformin+Placebo	60	8,3 (1,0)	5,1 (3,6)	9 (15,0)

*6 (6,2%) bzw. 3 (3,5%) der Patienten beendeten die Studie ohne Notfallmedikation

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

Für die Nutzenbewertung für das zu bewertende Arzneimittel kommen nur RCT in Frage, da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Um den Nutzen für patientenrelevante Endpunkte zu zeigen, wurden die placebokontrollierten Studien CV181014 und D1680C00006 betrachtet. Um einen Zusatznutzen gegenüber Metformin+Glipizid zu zeigen, wurden die Daten der Zielpopulation der direkt vergleichenden, randomisierten Studie D168C00001 herangezogen.

In allen Studien waren die Studienteilnehmer erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2, die einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% hatten, der mit Metformin nur unzureichend kontrolliert werden konnte. Alle Studienteilnehmer waren mit Metformin vorbehandelt. Die Patienten der Studie CV181014 wurden mit Metformin und 2,5, 5 und 10 mg Saxagliptin oder mit Metformin+Placebo behandelt. Für die Bewertung wurden lediglich Ergebnisse im Rahmen der zugelassenen Dosierung (5 mg Saxagliptin +≥1700 mg Metformin) gegenüber der Vergleichsgruppe verwendet. Die Studienteilnehmer in der

Zielpopulation der D1680C00006 Studie waren alle asiatischer Herkunft und wurden mit ≥ 1700 mg Metformin+5 mg Saxagliptin oder ≥ 1700 mg Metformin+Placebo behandelt. Die Patienten in der Zielpopulation der Studie D1680C00001 wurden mit ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin oder mit ≥ 1700 mg Metformin und 5-20 mg Glipizid behandelt. Es wird im Folgenden nur auf die Zielpopulation Bezug genommen:

Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Placebo

Die demographischen Charakteristika zwischen der Metformin+Saxagliptin- und Metformin+Placebo-Gruppe in den jeweiligen Studien (CV181014 und D1680C00006) sind ähnlich. Sie unterscheiden sich vor allem in der Herkunft, Gewicht und Krankheitsdauer. Patienten in der Zielpopulation der Studie D1680C00006 waren alle asiatischer Herkunft und hatten im Mittel einen BMI von 27,34 / 26,98 kg/m², wohingegen die Zielpopulationsteilnehmer in der Studie CV181014 größtenteils Kaukasier waren und einen etwas höheren BMI von 31,63 / 31,45 kg/m² hatten. Patienten in der Studie CV181014 hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 7,4 / 7,6 Jahren, wobei die Patienten in der Studie D1680C00006 eine Krankheitsdauer im Schnitt von 5,1 / 5,2 Jahren hatten. Das mittlere Alter (von 53,87 bis 56,04 Jahre) war ähnlich. Auch gab es auch keine Unterschiede im mittleren HbA1c-Wert zu Beginn der Studie (von 7,7% bis 8,2%).

Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Glipizid

Für den Vergleich von Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Glipizid steht eine RCT zur Verfügung. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen der Metformin+Saxagliptin- und Metformin+Glipizid-Gruppe sind ähnlich. Das mittlere Alter in der Zielpopulation betrug 56,68 bzw. 57,21 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 46,6% bzw. 38,9,0%. Auch für die mittleren BMI-Werte (32,05 kg/m² und 31,47 kg/m²), das mittlere Gewicht (91,56 kg und 90,49 kg), den HbA1c-Wert (jeweils 7,7%) und die mittlere Krankheitsdauer (5,8 und 5,5 Jahre) konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
CV181014	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00001	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CV181014: In der Studie wurde eine Blockrandomisierung pro Zentrum durchgeführt mit adäquater Randomisierungssequenz. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive Voice Response System (IVRS). Fünf Patienten konnten nicht durch das IVRS randomisiert werden, da ein Defekt vorlag. Diese Patienten konnten ohne das IVRS aber trotzdem randomisiert werden. Aufgrund der geringen Anzahl und der verbleibenden Verblindung kann eine Verzerrung jedoch ausgeschlossen werden. Die Patienten und Behandler waren mittels einer Double-Dummy-Technik für die gesamte Dauer der Studie verblindet. Die Verblindung konnte im Fall eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es wurde ein zertifiziertes, standardisiertes Zentrallabor benutzt, das verblindet die Laborendpunkte auswertete. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

D1680C00001: In der Studie wurde eine Blockrandomisierung mit adäquater Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive Web Response System (IWRS). Die Patienten und Behandler waren verblindet (104 Wochen). Die Verblindung wurde auch bei notwendiger Titrierung des Sulfonylharnstoffs in Abhängigkeit von Laborwerten mittels einer Double-Dummy-Technik aufrechterhalten und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls oder Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es wurde ein zertifiziertes, standardisiertes Zentrallabor benutzt, das verblindet die Laborendpunkte auswertete. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

D1680C00006: In dieser Studie wurde eine Blockrandomisierung innerhalb der Studienzentren stratifiziert nach Ländern (China, Indien, oder Korea) mit adäquater Randomisierungssequenz (die Randomisierungscode wurde von einem Computersystem bei AstraZeneca generiert) durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung mit Zuteilungsverhältnis 1:1 war gewährleistet. Die Verblindung wurde gemäß Protokoll mittels einer doppelblinden, Single-Dummy-Technik durchgeführt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht gefunden werden.

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

Studie	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Gesamt-mortalität
CV181014	ja	ja	ja	ja*	nein
D1680C00001	ja	ja	ja	ja*	nein
D1680C00006	ja	ja	ja	ja*	nein

*Kardiovaskuläre Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte „kardiale Morbidität und Mortalität“ und „zerebrale Morbidität und Mortalität“ verwendet. Eine gepoolte Analyse von AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb wurde ergänzend hinzugezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.3). Für andere Folgekomplikationen liegen keine Daten vor.

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

Studie	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Stationäre Behandlungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)
CV181014	nein	nein	nein	nein	ja
D1680C00001	nein	nein	nein	nein	ja
D1680C00006	nein	nein	nein	nein	ja

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu mehreren der vorab in dieser Nutzenbewertung definierten Zielgrößen liegen keine relevanten Studien vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden Endpunkte: Einige

Folgekomplikationen (Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität), stationäre Behandlungen, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ liegen Daten aus einer von AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb durchgeführten gepoolten Analyse (systematischer Review) mit dem Arzneimittel Saxagliptin vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 zwecks dieser Nutzenbewertung post-hoc analysiert.

4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT

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

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 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). Die Methodik, anhand welcher die gemeinsame Betrachtung vorgenommen wurde, kann Abschnitt 4.1 entnommen werden.

4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
CV181014	anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 / 154 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 / 154 (LOCF) betrachtet.) anhand Anzahl Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle oder Patienten innerhalb von 24 / 154 Wochen
D1680C00001	anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 / 104 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 / 104 (LOCF) betrachtet.) anhand Anzahl Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle oder Patienten innerhalb von 52 / 104 Wochen
D1680C00006	anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.) anhand Anzahl Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle oder Patienten innerhalb von 24 Wochen

LOCF: Last Observation Carried Forward

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

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

Tabelle 4-19: 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	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig*
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

* zum Zeitpunkt 154 aufgrund vieler fehlenden Daten hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CV181014: Das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) wurde in dieser Studie als Differenz der adjustierten Mittelwerte der HbA1c-Werte in Woche 24 und Woche 154 und des adjustierten Mittelwertes des HbA1c-Werts zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA) und war primärer Endpunkt der Studie. Da am Ende der Studie (in Woche 204) nur noch wenige Daten der Patienten (weniger als 10%) zur Verfügung standen, wurde die Änderung des HbA1c-Wertes zu Woche 154 berechnet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)“ anhand des HbA1c-Wertes in der Studie zum Zeitpunkt 24 Wochen ist niedrig, zum Zeitpunkt 154 aufgrund vieler fehlenden Daten allerdings hoch. 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, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Primary Efficacy Data Set). Fehlende Werte wurden durch die Last observation carried Forward (LOCF)-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measure-Analyse durchgeführt.

D1680C00001: Das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) wurde in dieser Studie als Differenz der adjustierten Mittelwerte der HbA1c-Werte in Woche 52 und Woche 104 und des adjustierten Mittelwertes des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA) und war primärer Endpunkt der Studie. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)“ anhand des HbA1c-Wertes in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measure-Analyse durchgeführt.

D1680C00006: Das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) wurde in dieser Studie als Differenz der adjustierten Mittelwerte der HbA1c-Werte in Woche 24 und des adjustierten Mittelwertes des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA) und war primärer Endpunkt der Studie. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)“ anhand des HbA1c-Wertes in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measure-Analyse durchgeführt.

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 4-20: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert* (SE)	
	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Placebo				
CV181014[#]									
24 Wochen	93	8,23 (0,082)	7,47 (0,106)	-0,75 (0,096)	82	8,23 (0,108)	8,41 (0,150)	0,19 (0,102)	-0,94(0,141) [-1,22;-0,67]°
154 Wochen [^]	94	8,23 (0,081)	7,76 (0,110)	-0,46 (0,103)	84	8,23 (0,106)	8,53 (0,141)	0,32 (0,109)	-0,78 (0,151) [-1,07;-0,48]°
D1680C00006									
24 Wochen	55	8,19 (0,120)	7,30 (0,111)	-0,90 (0,101)	58	8,22 (0,127)	7,90 (0,140)	-0,31 (0,099)	-0,59 (0,141) [-0,87;-0,31] °
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Glipizid				
52 Wochen	231	7,74 (0,059)	7,13 (0,070)	-0,60 (0,053)	217	7,66 (0,060)	6,97 (0,065)	-0,70 (0,055)	0,11 (0,076) [-0,04;0,26]
104 Wochen	231	7,74 (0,059)	7,30 (0,068)	-0,43 (0,055)	218	7,66 (0,060)	7,26 (0,069)	-0,42 (0,057)	-0,01 (0,079) [-0,16;0,15]°

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; °ANCOVA-Modell; ^Aufgrund der Datenverfügbarkeit aus der Kurzzeitstudie kommt es im Studienbericht der Langzeitstudie zu Abweichungen. Diese haben jedoch keinen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse. Nach Woche 154 lagen nur noch für weniger als 10% der Patienten observed values vor. Deshalb werden nur die Daten bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt; [#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer Mediaktion noch eine offene Pioglitazon-Gabe, die Langzeitergebnisse werden dargestellt mit den Patienten, die eine Notfallmedikation erhalten haben

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated Measures) (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert* (SE)	
		Metformin+Saxagliptin				Metformin+Placebo			
CV181014[#]									
24 Wochen	92	8,24 (0,081)	n.b.	-0,84(0,091)	84	8,23 (0,106)	n.b.	0,17 (0,103)	-1,01 (0,134) [-1,28;-0,75]***
154 Wochen [^]	92	8,24 (0,081)	n.b.	-0,86 (0,165)	84	8,23 (0,106)	n.b.	0,21 (0,282)	-1,07 (0,327) [-1,71;-0,43]***
D1680C00006									
24 Wochen	55	8,19 (0,120)	n.b.	-0,93 (0,087)	58	8,22 (0,127)	n.b.	-0,37 (0,085)	-0,56 (0,121) [-0,80;-0,32]***
D1680C00001[#]		Metformin+Saxagliptin				Metformin+Glipizid			
24 Wochen	231	7,74 (0,059)	n.b.	-0,63 (0,048)	218	7,66 (0,060)	n.b.	-0,71 (0,049)	0,08 (0,068) [-0,05;0,21]***
104 Wochen	231	7,74 (0,059)	n.b.	-0,46 (0,058)	218	7,66 (0,060)	n.b.	-0,41 (0,060)	-0,05 (0,083) [-0,22;0,11]***

n.b.: nicht berichtet *adjustierte Mittelwerte; SE: Standardfehler; KI :Konfidenzintervall *** ANCOVA-Modell, ^Nach Woche 154 lagen nur noch für weniger als 10% der Patienten observed values vor. In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe; die Langzeitergebnisse der CV181014 werden dargestellt mit den Patienten, die eine Notfallmedikation erhalten haben.

Die Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ der placebokontrollierten Studien (Tabelle 4-20 und

Abbildung 2) zeigen einen Unterschied des Blutzuckerwertes bei der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Placebo. Bei den 24-wöchigen Studien zeigen die mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Metformin+Placebo behandelten Patienten eine signifikante Reduktion des mittleren Blutzuckerwertes (Mittelwertunterschiede der ANCOVA-Modelle : -0,94% und -0,59%;). Die Daten der Verlängerungsphase zeigen, dass der HbA1c-Wert unter der Metformin+Saxagliptin-Behandlung gegenüber der Metformin+Saxagliptin-Behandlung (trotz der geringen Datenverfügbarkeit) gesenkt wird (Mittelwertunterschied: -0,78%).

Die aktivkontrollierte Studie D1680C00001 (Tabelle 4-20) zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid bei der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c). Als Nicht-Unterlegenheitsschranke war im Protokoll ein Unterschied von 0,35 % festgelegt. Beide Therapiearme in der Studie zeigen eine Blutzuckersenkung nach 52 Wochen (Metformin+Saxagliptin: -0,60%, Metformin+Glipizid:-0,70%) und nach 104 Wochen (Metformin+Saxagliptin: -0,43%, Metformin+Glipizid; -0,42%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Therapieoptionen.

Sensitivitätsanalysen für (eine Repeated Measures–Analyse anstatt einer LOCF-Analyse (Tabelle 4-21) bestätigen die Robustheit der Ergebnisse.

Als unterstützende Wirksamkeitsmessung wurden die Studienabbrüche (aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle) oder die Notfallmedikation (aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle verabreicht) erhoben.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, N/n (%)
CV181014[#]		
Nach 24 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	96	13 (13,5)
Metformin+Placebo	84	26 (31,0)
OR [95%-KI]		0,35 [0,17;0,74]
Nach 154 Wochen**		
Metformin+Saxagliptin	97	30 (30,9)
Metformin+Placebo	85	34 (40,0)
OR [95%-KI]		0,67 [0,36;1,24]
D1680C00006		
Nach 24 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	55	0 (0,0)
Metformin+Placebo	59	3 (5,1)
OR [95%-KI]		0,15 [0,01;2,88]
D1680C00001		
Nach 52 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	234	46 (19,7)
Metformin+Glipizid	219	25 (11,4)
OR [95%-KI]		1,90 [1,12;3,22]
Nach 104 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	234	118 (50,4)
Metformin+Glipizid	220	102 (46,4)
OR [95%-KI]		1,00 [0,68;1,45]

[#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. Diese Patienten flossen in die Analyse mit ein. **Studienabbrüche oder Patienten mit Notfallmedikation.

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sind in den placebo-kontrollierten Studie CV181014 und D1680C00006 häufiger bei den Metformin+Placebo-Patienten als bei den Metformin+Saxagliptin-Patienten beobachtet worden, wobei der Unterschied in der Studie CV181014 nach 24 Wochen auch signifikant zugunsten von Metformin+Saxagliptin gewesen ist.

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die

Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die Beschreibung des Nutzens von Metformin+Saxagliptin in Bezug auf den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)“ im Vergleich zu Metformin+Placebo konnte eine Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006 nach der jeweils 24-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt werden

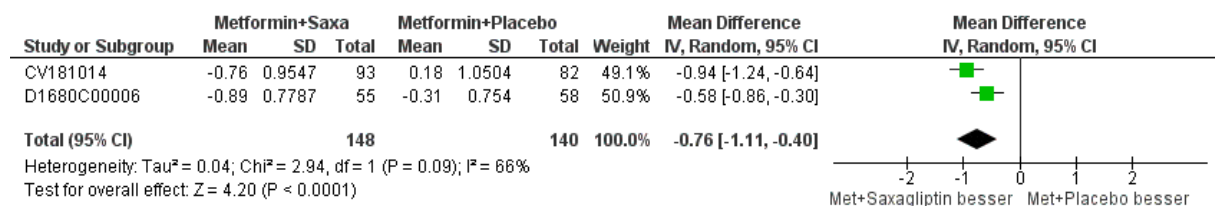


Abbildung 2: Meta-Analyse für Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

Die Meta-Analyse verdeutlicht noch einmal, dass die Patienten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe in beiden placebokontrollierten Studien eine signifikant höhere Blutzuckersenkung hatten als Patienten in der Metformin+Placebo-Gruppe. Jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass die Studien sehr heterogen sind ($I^2 = 66\%$), so dass der Gesamtschätzer mit Vorsicht interpretiert werden muss. Die Heterogenität der Studien kann durch die in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellten Unterschiede in der Patientenpopulation und insbesondere an dem in der Studie D1680C00006 geringeren HbA1c-Ausgangswert begründet sein.

4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT

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

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

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

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
CV181014	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen der Behandlungsphase (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) (Bestätigte Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 206 Wochen der Verlängerungsphase (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 206 Wochen der Verlängerungsphase (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) (Bestätigte Hypoglykämien)
D1680C00001	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 104 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch (Patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) (Bestätigte Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 104 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) („Bestätigte Hypoglykämien“)
D1680C00006	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen der Behandlungsphase Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) (Bestätigte Hypoglykämien)

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CV181014: Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten unter 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).

D1680C00001: Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten unter 50 mg/dL lag. Patientenberichtete Hypoglykämien sollten vom Patienten in einem Tagebuch festgehalten werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hypoglykämien“ ist in der Studie niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

D1680C00006: Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten unter 50 mg/dL lag. Patientenberichtete Hypoglykämien sollten vom Patienten in einem Tagebuch festgehalten werden. D1680C00006: 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 gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

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 4-25: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181014[#]	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
24 Wochen	96	5 (5,2)	83	6 (7,2)	0,71 [0,21, 2,40]
206 Wochen	97	9 (9,3)	85	11 (12,9)	0,69 [0,27, 1,75]
D1680C00006					
24 Wochen	59	1 (1,7)	60	1 (1,7)	1,02 [0,06; 16,65]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen	234	6 (2,6)	221	89 (40,3)	0,04 [0,02;0,09]
104 Wochen	234	8 (3,4)	222	94 (42,3)	0,05 [0,02;0,10]

[#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. Diese Patienten flossen in die Analyse mit ein.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181014[#]	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
24 Wochen	96	1 (1,0)	83	1 (1,2)	0,86 [0,05, 14,02]
206 Wochen	97	2 (2,1)	85	1 (1,2)	1,77 [0,16, 19,85]
D1680C00006					
24 Wochen	59	0 (0,0)	60	0 (0,0)	Nicht berechenbar
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen	234	0 (0,0)	221	21 (9,5)	0,02 [0,00;0,33]
104 Wochen	234	0 (0,0)	222	23 (10,4) (15,3)	0,02 [0,00;0,30]

[#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. Diese Patienten flossen in die Analyse mit ein.

In der placebokontrollierten Studie CV181014 traten in beiden Behandlungsarmen Hypoglykämien sehr selten auf. Patientenberichtete Hypoglykämien bzw. bestätigte Hypoglykämien traten nach 24 Wochen bei 5,2% bzw. 1,0% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten und bei 7,2% bzw. 1,2% der mit Metformin+Placebo behandelten

Patienten auf. Nach 206 Wochen traten bei 9,3% bzw. 2,1% der mit Metformin+Saxagliptin Behandelten und bei 12,9% bzw. 1,2% der mit Metformin+Placebo behandelten Patienten patientenberichtete bzw. bestätigte Hypoglykämien auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der placebokontrollierten Studie D1680C00006 wurden Hypoglykämien ebenfalls sehr selten berichtet. Bestätigte Hypoglykämien traten keine auf, und patientenberichtete Hypoglykämien nur jeweils eine pro Behandlungsarm.

In der Studie D1680C00001 traten nach 52 / 104 Wochen bei 40,3% / 42,3% in der mit Glipizid+Metformin behandelten Patienten und bei 2,6% / 3,4% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Das relative Risiko / Odds Ratio für eine patientenberichtete Hypoglykämie zeigt sowohl nach 52 Wochen (OR: 0,04 [0,02;0,09]) als auch nach 104 Wochen (OR: 0,05 [0,02;0,10]) einen signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Bestätigte Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) kamen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe nicht vor. In der Metformin+Glipizid-Gruppe hatten 9,5 der Patienten nach 52 Wochen (OR[95%-KI]: 0,02 [0,00;0,33]) und 10,4%% der Patienten nach 104 Wochen (OR [KI]: 0,02 [0,00; 0,30]) bestätigte Hypoglykämien.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die Beschreibung des Nutzens von Metformin+Saxagliptin in Bezug auf den Endpunkt „Patientenberichtete Hypoglykämien“ im Vergleich zu Metformin+Placebo konnte eine Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006 nach der jeweils 24-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt werden

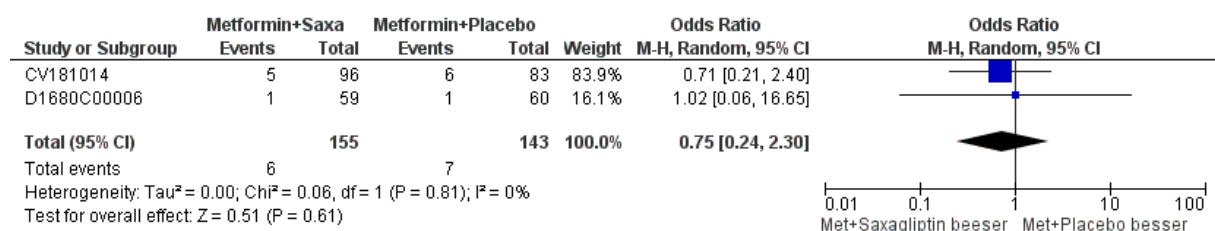


Abbildung 3: Meta-Analyse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

Der Gesamtschätzer der Meta-Analyse zeigt wie die beiden Einzelstudien kein Unterschied zwischen den Behandlungsoption bei homogener Datenlage. ($I^2=0\%$; $p=0,81$).

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

4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
CV181014	- Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung - Anhand von Responder-Analysen: - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 und 154 erreicht haben (LOCF) - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 und 154 erreicht haben (LOCF)
D1680C00001	- Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung - Anhand von Responder-Analysen: - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 52 und 104 erreicht haben (LOCF) - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 52 und 104 erreicht haben (LOCF)
D1680C00006	- Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung - Anhand von Responder-Analysen: - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 erreicht haben (LOCF) - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 erreicht haben (LOCF)

LOCF: Last Observation Carried Forward

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig*
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

* zum Zeitpunkt 154 aufgrund vieler fehlenden Daten hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die einzelnen Endpunkten (mit Ausnahme der Studie CV181014 zum Zeitpunkt Woche 154) „Ausmaß der Blutzuckersenkung“ und „Hypoglykämien“ das Verzerrungspotenzial in allen drei Studien als niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft werden. Die Operationalisierungen (Anzahl der Patienten, die einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien) war nur in Studie D1680C00001 ein Endpunkte. Bei den anderen Studien wurde dies nachanalysiert, genauso wie der Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien.

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

Im Folgenden wird zunächst zwecks Ableitung des Zusatznutzens die in den vorherigen Kapiteln 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 dargestellten Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckersenkung“ und „Hypoglykämien“ gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilt werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Blutzuckersenkung	Hypoglykämien	Bestätigte Hypoglykämien	Beurteilung
D1680C00001				
52 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
104 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen

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 FDA, auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht BGSM bezieht. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereigniss 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 Nichtunterlegenheitsschwelle (sprich >0,175%) diskutiert. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereigniss berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

In der Studie D1680C00001 wurde vorab ein Endpunkt definiert, welcher die HbA1c-Senkung und das Auftreten von Hypoglykämien gemeinsam betrachtet. Diese Daten sollen ergänzend dargestellt werden.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichtherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181014	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
24 Wochen	93	12 (12,9)	82	4 (4,9)	2,89 [0,89;9,34]
154 Wochen [#]	97	5 (5,3)	85	4 (4,8)	1,07 [0,28;4,14]
D1680C00006 24 Wochen	55	8 (14,5)	58	4 (6,9)	2,30 [0,65;8,12]
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
D1680C00001					
52 Wochen	231	64 (27,7)	217	34 (15,7)	2,06 [1,29;3,29]
104 Wochen	231	44 (19,0)	217	22 (10,1)	2,09 [1,64;3,07]

[#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. Diese Patienten flossen in die Analyse mit ein

Tabelle 4-31: : Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline) (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181014	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
24 Wochen	90	33 (36,7)	74	4 (5,4)	10,13 [3,39;30,29]
154 Wochen [#]	97	17 (18,7)	85	5 (6,6)	3,40 [1,20;9,66]
D1680C00006 24 Wochen	53	20 (37,7)	56	10 (17,9)	2,79 [1,16;6,73]
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
D1680C00001					
52 Wochen	185	79 (42,7)	164	50 (30,5)	1,70 [1,09;2,64]
104 Wochen	185	58 (31,4)	164	28 (17,0)	2,22[1,33;3,70]

Nutzenbewertung: Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Placebo (Studien CV181014 und D1680C00006):

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Wertes ergab sich in den placebokontrollierten Studien unter Metformin+Saxagliptin eine erwartungsgemäß stärkere Blutzuckersenkung als unter Metformin+Placebo. Hypoglykämien traten in den Studien nur sehr wenige auf und es gab auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das bedeutet, dass Metformin+Saxagliptin trotz einer, klinisch relevanten Blutzuckersenkung nicht mehr Hypoglykämien verursacht als Metformin+Placebo.

Auch anhand der zusätzlichen Operationalisierungen schnitt Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Placebo besser ab. Das Ergebnis der Meta-Analyse (CV181014 und D1680C00006 nach 24 Wochen) für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben war signifikant zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Patienten bei homogener Datenlage.

Eine signifikant größere Anzahl der Patienten, welche zur Anfang der Studie einen HbA1c Wert > 7% hatten, erreichten einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Metformin+Placebo-Gruppe in den einzelnen Studien. Die Meta-Analyse zeigte eine heterogene Datenlage ($I^2=70\%$).

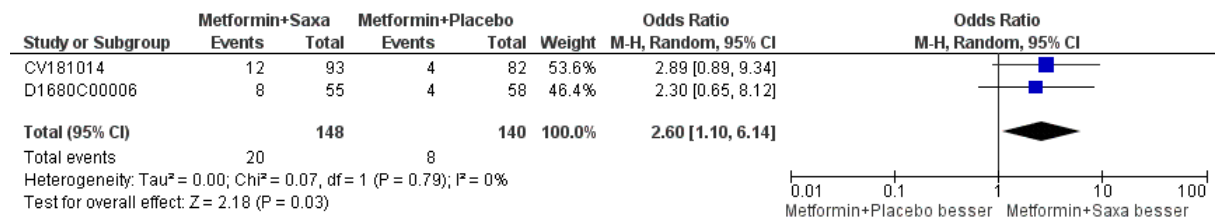


Abbildung 4: Meta-Analyse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

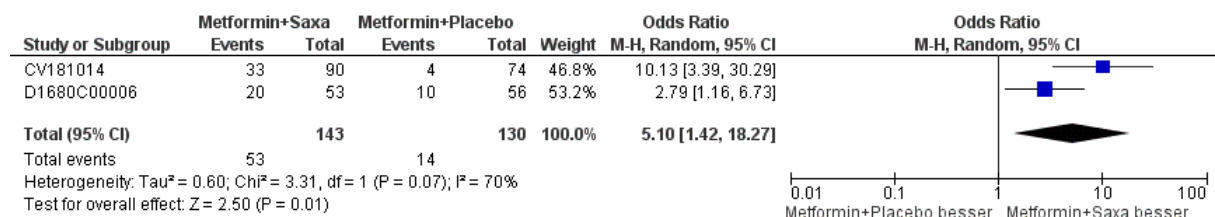


Abbildung 5: Meta-Analyse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline) aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Glipizid (D1680C00001):

Bei dem Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid lag hinsichtlich der Blutzuckersenkung keine Unterlegenheit bei einer der Behandlungsgruppen vor. Jedoch gab es in der Metformin+Glipizid-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien. Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckersenkung und Anzahl der Hypoglykämien ergibt sich somit eine Überlegenheit für Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid. Auch in den zusätzlichen Operationalisierungen (Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% bzw. unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben) schnitt die Metformin+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Metformin+Glipizid-Gruppe signifikant besser ab.

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

4.3.1.3.1.4 Gewichtsveränderung – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
CV181014	1. Anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24/154 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24/154 (LOCF) betrachtet). 2. Anhand einer Responder-Analyse: - Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7% nach Woche 24/154
D1680C00001	1. Anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 52/104 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52/104 (LOCF) betrachtet). 2. Anhand einer Responder-Analyse: - Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7% nach Woche 52/104
D1680C00006	1. Anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet). 2. Anhand einer Responder-Analyse: - Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7% nach Woche 24

LOCF= Last Observation Carried Forward

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gewichtsveränderung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181014	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig
D1680C00001	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CV181014: Die Gewichtsveränderung wurde in dieser Studie als Differenz des mittleren Gewichts in Woche 24 und in Woche 154 und des Mittelwertes zu Studienbeginn berechnet. Da am Ende der Studie (in Woche 204) nur noch die Daten weniger Patienten (weniger als 10%) zur Verfügung standen, wurde die Änderung des Gewichtes zu Woche 154 berechnet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Primary Efficacy Data Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measure-Analyse durchgeführt.

D1680C00001: Eine Gewichtsveränderung war in der Studie ein sekundärer konfirmatorisch getesteter Key-Endpunkt (es erfolgte eine Adjustierung aufgrund des multiples Testens von Endpunkten) und wurde als Differenz des adjustierten Mittelwertes des Gewichts in Woche 52 und 104 und des adjustierten Mittelwertes des Gewichts zu Studienbeginn. (Gewichtszunahme war aber gleichzeitig noch ein unerwünschtes Ereignis, definiert als Zunahme von $\geq 7\%$ vom Ausgangswert). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen haben, erhoben

(Safety Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measure-Analyse durchgeführt.

D1680C00006: Eine Gewichtveränderung wurde in dieser Studie als Differenz des mittleren Gewichts in Woche 24 (oder der letztverfügbare Wert in der Behandlungsphase) und des Mittelwertes zu Studienbeginn berechnet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ in der Studie war niedrig. 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, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measure-Analyse durchgeführt.

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 4-34: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF) (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	
	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Placebo				
CV181014[#]									
24 Wochen	96	90,4 (1,68)	89,4 (1,66)	-0,9 (0,33)	83	89,3 (1,78)	88,7 (1,79)	-0,6 (0,35)	-0,3 (0,48) [-1,3, 0,6] [°]
154 Wochen [^]	97	90,5 (1,66)	89,9 (1,63)	-0,6 (0,41)	85	89,2 (1,74)	88,7 (1,78)	-0,6 (0,43)	-0,0 (0,59) [-1,2, 1,1] [°]
D1680C00006									
24 Wochen	55	72,66 (1,809)	71,68 (1,824)	-0,99 (0,250)	59	73,13(1,680)	71,99 (1,674)	-1,13 (0,242)	0,14 (0,348) [-0,54, 0,83] [°]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Glipizid				
52 Wochen	232	91,6 (1,22)	90,2 (1,22)	-1,4 (0,24)	219	90,5 (1,30)	91,7 (1,34)	1,3 (0,25)	-2,6 (0,34) [-3,3, -1,9] [°]
104 Wochen	232	91,6 (1,22)	89,9 (1,21)	-1,6 (0,28)	220	90,4 (1,29)	91,7 (1,34)	1,3 (0,29)	-2,9 (0,40) [-3,7, -2,1] [°]

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall, [°]ANCOVA-Modell [^] Nach Woche 154 lagen nur noch für weniger als 10% der Patienten observed values vor.

Deshalb werden nur die Daten bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt .

[#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. Die Langzeitergebnisse werden dargestellt mit den Patienten, die eine Notfallmedikation erhalten haben

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated Measures-Analyse) (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	
	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Placebo				
CV181014[#]									
24 Woche [#]	97	90,46 (1,659)	n.b.	-1,07 (0,368)	85	89,21 (1,743)	n.b.	-1,00 (0,422)	-0,06 (0,560) [-1,16, 1,04]
154 Wochen [^]	97	90,46 (1,659)	n.b.	-1,85 (0,736)	85	89,21 (1,743)	n.b.	-0,29 (1,293)	-1,56 (1,488) [-4,48, 1,36]
D1680C00006									
24 Wochen	55	72,66 (1,809)	n.b.	-0,99 (0,213)	59	73,13(1,680)	n.b.	-1,21 (0,208)	0,22 (0,298) [-0,36, 0,81]
D1680C00001[#]	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Glipizid				
52 Wochen	232	91,55 (1,222)	n.b.	-1,42 (0,232)	220	90,43 (1,293)	n.b.	1,29 (0,237)	-2,70 (0,332) [-3,35, -2,05]
104 Wochen	232	91,55 (1,222)	n.b.	-2,13 (0,287)	220	90,43 (1,293)	n.b.	1,13 (0,293)	-3,26 (0,410) [-4,06, -2,45]

n.b.: nicht berichtet *adjustierter Mittelwert SE: Standardfehler; KI :Konfidenzintervall [^]Nach Woche 154 lagen nur noch für weniger als 10% der Patienten observed values vor. Deshalb werden nur die Daten bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt. [#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. Die Langzeitergebnisse werden dargestellt mit den Patienten, die eine Notfallmedikation erhalten hab

Die placebokontrollierten Studien (CV181014 / D1680C00006) zeigen jeweils in beiden Behandlungsgruppen eine geringfügige Gewichtsabnahme. Die Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, nahmen innerhalb der 24 Wochen um 1,07 kg / 0,99 kg ab. Die Patienten mit Metformin+Placebo nahmen ebenfalls um 1,00 kg / 1,21 kg ab.

Die Studie D1680C00001 zeigt sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen eine signifikante Gewichtsreduktion in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (-1,4 kg nach 52 und -1,6 kg nach 104 Wochen) im Gegensatz zur Metformin+Glipizid-Gruppe welche an Gewicht zunahm (+1,3 kg nach 52 Wochen und +1,3 kg nach 104 Wochen).

Die Sensitivitätsanalysen für die Studien CV181014 und D1680C00006 (eine Repeated Measures–Analyse anstatt einer LOCF-Analyse (Tabelle 4-35) zeigt die Robustheit der Ergebnisse.

Zusätzlich wurden noch die Anzahl Patienten erhoben, die Gewichtszunahme von mehr als 7% bis zur den Studienmesszeitpunkten erreichten.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ($\geq 7\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichtherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181014	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
24 Wochen	96	0 (0,0)	83	0 (0,0)	Nicht berechenbar
154 Wochen [#]	97	1 (1,0)	85	1 (1,2)	0,88 [0,05;14,21]
D1680C00006 24 Wochen	55	0 (0,0)	83	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
D1680C00001					
52 Wochen	232	1 (0,4)	219	13 (5,9)	0,07 [0,01, 0,53]
104 Wochen	234	2 (0,9)	220	17 (7,7)	0,10 [0,02, 0,45]

[#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. Diese Patienten flossen in die Analyse mit ein

In den placebokontrollierten Studien nahmen nach 24 Wochen keine der Patienten in der Studie mehr als 7% ihres Körpergewichts zu. Nach 154 Wochen war es jeweils ein Patient in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und ein Patient in der Metformin+Placebo-Gruppe.

In der aktivkontrollierten Studie hatten signifikant mehr Patienten in der Metformin+Glipizid-Gruppe gegenüber der Metformin+Saxagliptin-Gruppe sowohl nach 52 (13 versus 1 Patient) als auch nach 104 Wochen (17 versus 2 Patienten) eine Gewichtszunahme von mehr als 7%.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Zur Beschreibung des Nutzens von Metformin+Saxagliptin in Bezug auf den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ gegenüber Metformin+Placebo konnte eine Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006 nach der jeweils 24-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt werden.

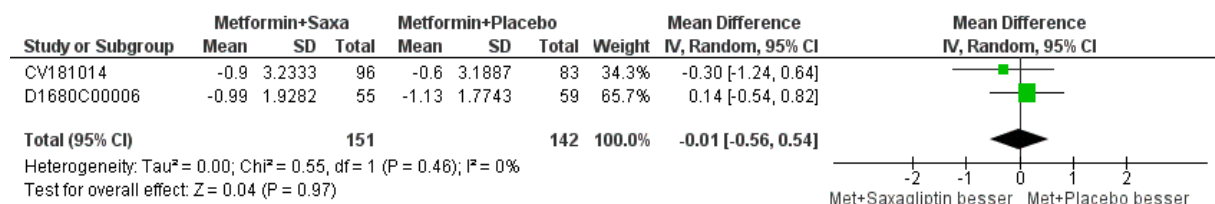


Abbildung 6: Meta-Analyse für Gewichtsveränderung (LOCF) RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

Die Meta-Analyse der beiden placebokontrollierten Studien zeigt, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gewichtsveränderung zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Placebo bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) besteht.

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

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Ie	Operationalisierung ^a
CV181014°	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
D1680C00001°	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
D1680C00006°	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

^a Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in den Studien vorhandenen Definitionen verwendet

°inklusive Hypoglykämien

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CV181014: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Safety Analysis Set).

D1680C00001: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn in beiden Gruppen dieselben Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Safety Analysis Set).

D1680C00006: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Safety Analysis Set).

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

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181014^{#§}				
Nach 24 Wochen				
Metformin+Saxagliptin	96	60 (62,5)	3 (3,1)	3 (3,1)
Metformin+Placebo	83	55 (66,3)	2 (2,4)	1 (1,2)
OR [95%-KI]		0,85 [0,46, 1,57]	1,31 [0,21, 8,01]	2,65 [0,27, 25,93]
Nach 154 Wochen				
Metformin+Saxagliptin	97	74 (76,3)	14 (14,4)	8 (8,2)
Metformin+Placebo	85	66 (77,6)	6 (7,1)	6 (7,1)
OR [95%-KI]		0,93 [0,46, 1,85]	2,22 [0,81, 6,07]	1,18 [0,39, 3,56]
D1680C00006[§]				
Nach 24 Wochen				
Metformin+Saxagliptin	59	23 (39,0)	2 (3,4)	0 (0,0)
Metformin+Placebo	60	16 (26,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,76 [0,81, 3,81]	5,26 [0,25, 111,95]	Nicht berechnbar
D1680C00001[§]				
Nach 52 Wochen				
Metformin+Saxagliptin	234	146 (62,4)	22 (9,4)	14 (6,0)
Metformin+Glipizid	221	152 (68,8)	15 (6,8)	12 (5,4)
OR [95%-KI]		0,75 [0,51, 1,11]	1,43 [0,72, 2,82]	1,11 [0,50, 2,45]
Nach 104 Wochen				
Metformin+Saxagliptin	234	159 (67,9)	29 (12,4)	16 (6,8)
Metformin+Glipizid	222	166 (74,8)	30 (13,5)	12 (5,4)
OR [95%-KI]		0,72 [0,48, 1,08]	0,91 [0,52, 1,56]	1,28 [0,59, 2,78]

[§] Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen [#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. Diese Patienten flossen in die Analyse mit ein

Die Auswertung der Studien CV181014 und D1680C00006 bezüglich unerwünschter Ereignisse zeigte hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Metformin+Saxagliptin- und Metformin+Placebo-Gruppen in den jeweiligen placebokontrollierten Studien (siehe Abbildung 7, Abbildung 8 und Tabelle 4-39). Auch die Langzeitbehandlung mit Metformin+Saxagliptin über 154 Wochen zeigte eine vergleichbare Rate an unerwünschten

Ereignissen. Es kann also kein Schaden für Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Placebo festgestellt werden.

In der Studie D1680C00001 unterschieden sich die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Zur Beschreibung des Nutzens von Metformin+Saxagliptin in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ konnte eine Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006 nach der jeweils 24-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt werden.

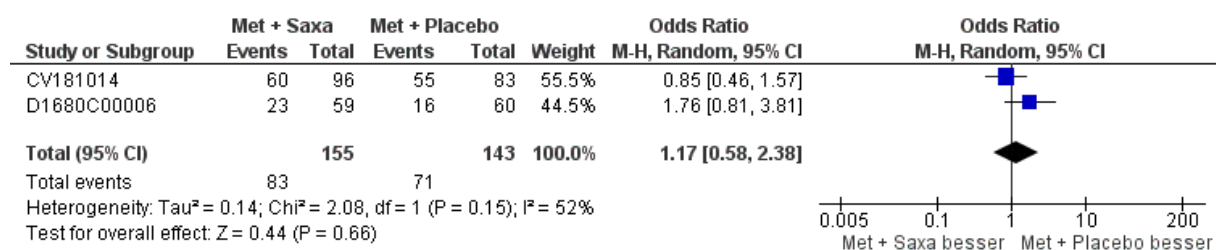


Abbildung 7: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

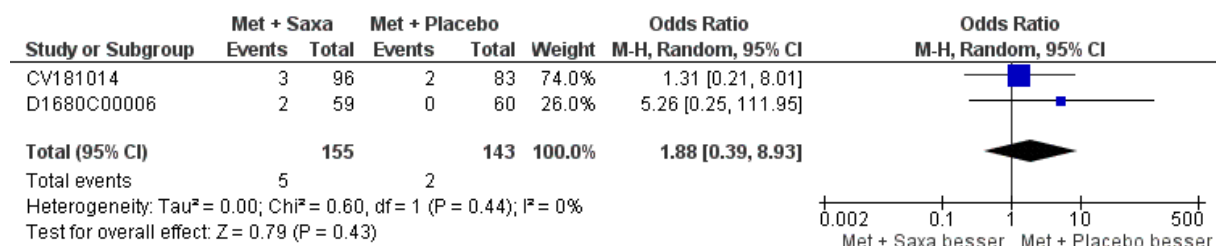


Abbildung 8: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

Eine Meta-Analyse zum Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nicht durchgeführt, da in der Studie D1680C00006 keine Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse auftraten.

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

4.3.1.3.1.6 Kardiale Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse

Studie	Operationalisierung ^a
CV181014:	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24 Wochen und innerhalb von 154 Wochen. Die Definition der kardialen Ereignisse basiert auf einer vordefinierten Liste von Preferred Terms
D1680C00001	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 52 Wochen und innerhalb von 104 Wochen. Die Definition der kardialen Ereignisse basiert auf einer vordefinierten Liste von Preferred Terms
D1680C00006	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb der 24 Wochen. Die Definition der kardialen Ereignisse basiert auf einer vordefinierten Liste von Preferred Terms

^a Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in den Studien vorhandenen Definitionen verwendet

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181014:	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei Studien ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kardiale Ereignisse niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) Kardiale Ereignisse vor. In der SOC Ebene sind kardiale Ereignisse angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt verblindet. Der Endpunkt wurde jeweils bei behandelten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen hatten, erhoben.

In Abschnitt 4.3.2.3.3.1 werden zusätzlich Ergebnisse einer gepoolten Analyse (Frederich et al., 2010), die kardiovaskuläre Ereignisse von acht RCT beinhaltet, dargestellt.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181014[#]		
Nach 24 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	96	2 (2,1)
Metformin+Placebo	83	5 (6,0)
OR [95%-KI]		0,33 [0,06, 1,76]
Nach 154 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	97	12 (12,4)
Metformin+Placebo	85	8 (9,4)
OR [95%-KI]		1,36 [0,53, 3,50]
D1680C00006		
Nach 24 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	59	0 (0,0)
Metformin+Placebo	60	0 (0,0)
OR [95%-KI]		Nicht berechenbar
D1680C00001		
Nach 52 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	234	10 (4,3)
Metformin+Glipizid	221	8 (3,6)
OR [95%-KI]		1,19 [0,46, 3,07]
Nach 104 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	234	16 (6,8)
Metformin+Glipizid	222	13 (5,9)
OR [95%-KI]		1,18 [0,55, 2,51]

[#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. Diese Patienten flossen in die Analyse mit ein

Bei 12 (12,4%) der über 154 Wochen mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten und bei 8 (9,4%) der mit Metformin+Placebo behandelten Patienten wurde ein kardiales Ereignis beobachtet. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. In der placebokontrollierten Studie D1680C00006 gab es in beiden Behandlungsarmen keine kardialen Ereignisse.

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

Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und der nur sehr geringen Anzahl an kardialen Ereignissen hat dieser Endpunkt nur eine geringe Aussagekraft. Zur Interpretation der Endpunkte „kardiale Morbidität und Mortalität“ und „zerebrale Morbidität und Mortalität“ wird deshalb in Abschnitt 4.3.2.3 zusätzlich eine von AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb durchgeführte Meta-Analyse herangezogen, welche das Ziel hatte das Auftreten von kardialen Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung zu untersuchen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aufgrund des sehr geringen Auftretens von kardialen Ereignissen wurden keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

Für alle Endpunkte werden Subgruppenanalysen für folgende per Protokoll definierten Merkmale dargestellt:

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre und ≥65 Jahre)

Die Wahl der Altersgrenze beruht darauf, dass die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) den älteren Patienten als in der Regel älter als 65 Jahre definiert (Hader et al., 2004). Das entspricht annähernd den oben dargestellten a priori definierten Altersgrenzen. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene und ältere Patienten dargestellt werden.

Diabetes mellitus kann gemäß der deutschen Diabetes Gesellschaft in die folgenden Stadien eingeteilt werden (Kerner und Brückel, 2011):

- Normale Blutglukoseregulation,
- Gestörte Glukosetoleranz,
- Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird,
- Typ-2-Diabetiker, der Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigt
- Typ-1-Diabetiker, für den die äußere Insulinzufuhr lebensnotwendig ist.

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

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf einer Studie., sodass Meta-Analysen nur für die Studien zum Nutzen (gegenüber Placebo) machbar wären. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist eine Untersuchung von Effektmodifikation jedoch nicht relevant. Aus diesem Grund wurden in den Subgruppen keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (LOCF) (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Placebo			
CV181014							
24 Wochen							
<65	74	-0,71	0,108	70	0,22	0,111	-0,93 (0,155) [-1,23, -0,62]
≥65	19	-0,92	0,213	12	0,03	0,269	-0,95 (0,343) [-1,63, -0,28]
Interaktionstest°							p=0,6127
154 Wochen							
<65	75	-0,40	0,116	71	0,34	0,119	-0,74 (0,166) [-1,07, -0,41]
≥65	19	-0,70	0,230	13	0,18	0,278	-0,88 (0,361) [-1,59, -0,17]
Interaktionstest°							p=0,5489
D1680C00006							
24 Wochen							
<65	46	-0,92	0,111	53	-0,29	0,104	-0,64 (0,152) [-0,94, -0,33]
≥65	9	-0,76	0,252	5	-0,54	0,338	-0,22 (0,422) [-1,06, 0,61]
Interaktionstest°							p=0,3582
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Glipizid			
52 Wochen							
<65	179	-0,60	0,061	167	-0,67	0,063	0,08 (0,087) [-0,09, 0,25]
≥65	52	-0,61	0,112	50	-0,81	0,115	0,20 (0,160) [-0,11, 0,52]
Interaktionstest°							p=0,4836
104 Wochen							
<65	179	-0,42	0,063	168	-0,37	0,065	-0,05 (0,090) [-0,23, 0,13]
≥65	52	-0,45	0,117	50	-0,59	0,119	0,14 (0,167) [-0,18, 0,47]
Interaktionstest°							p=0,3003

SE: Standardfehler * bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert ° Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit Alter als Interaktionsterm

Für die Studien CV181014 und D1680C000006 ergaben sich keine signifikanten Variationen im Behandlungseffekt zwischen den Altersgruppen bezüglich des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle.

Auch die Studie D1680C000001 ergab keine Hinweise auf eine Interaktion durch das Alter der Patienten.

4.3.1.3.2.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (LOCF) (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Placebo			
CV181014							
24 Wochen							
Männlich	60	-0,93	0,119	49	0,29	0,132	-1,22 (0,157) [-1,57, -0,88]
Weiblich	33	-0,42	0,161	33	0,05	0,161	-0,47 (0,227) [-0,91, -0,02]
Interaktionstest°							p=0,0370
154 Wochen							
Männlich	61	-0,60	0,128	50	0,44	0,141	-1,04 (0,190) [-1,41, -0,66]
Weiblich	33	-0,20	0,174	34	0,14	0,171	-0,35 (0,244) [-0,82, 0,13]
Interaktionstest°							p=0,0674
D1680C00006							
24 Wochen							
Männlich	28	-0,93	0,143	36	-0,32	0,126	-0,60 (0,191) [-0,98, -0,22]
Weiblich	27	-0,86	0,146	22	-0,28	0,162	-0,58 (0,218) [-1,01, -0,15]
Interaktionstest°							p=0,9415
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+ Glipizid			
52 Wochen							
Männlich	123	-0,50	0,073	132	-0,75	0,070	0,25 (0,101) [0,05, 0,44]
Weiblich	108	-0,71	0,078	85	-0,63	0,088	-0,08 (0,118) [-0,31, 0,16]
Interaktionstest°							p=0,0407
104 Wochen							
Männlich	123	-0,34	0,076	132	-0,43	0,073	0,09 (0,106) [-0,12, 0,30]
Weiblich	108	-0,53	0,081	86	-0,41	0,091	0,12 (0,123) [-0,36, 0,12]
Interaktionstest°							p=0,1966

SE: Standardfehler * bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert ° Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit Alter als Interaktionsterm

In der placebokontrollierten Studie CV181014 ergaben sich signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und Geschlecht sowohl nach 24 als auch nach 154 Wochen. Für die Studie D1680C00006 war die Interaktion nach 24 Wochen nicht signifikant. Dadurch dass die Effekte in jeder dieser placebokontrollierten Studien signifikant zugunsten von der Metformin+Saxagliptin-Behandlung sind und sich nur in ihrer Größe unterscheiden (nur in der CV181014), hat dies keinen Einfluss auf die Interpretation der Gesamtpopulation.

Die Interaktionstests für die Studie D1680C00001 zeigten zum Niveau 0,2 statistisch signifikante Interaktionen für den Faktor Geschlecht, sowohl zur Woche 52 als auch zur Woche 104. Nach 52 Wochen sprachen die Männer signifikant auf die Metformin+Glipizid-

Behandlung an, wohingegen die Behandlungsoptionen sich bei den Frauen nicht unterscheiden. Nach 104 Wochen zeigte sich kein Vorteil mehr zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen.

4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-45: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
CV181014					
24 Wochen					
<65	76	3 (3,9)	71	6 (8,5)	0,45 [0,11, 1,85]
≥65	20	2 (10,0)	12	0 (0,0)	3,38 [0,15, 76,51]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,24
206 Wochen					
<65	77	6 (7,8)	72	10 (13,9)	0,53 [0,18, 1,55]
≥65	20	3 (15,0)	13	1 (7,7)	2,12 [0,20, 22,90]
Interaktionstest°					I ² =7%; p=0,30
D1680C00006					
24 Wochen					
<65	49	0 (0,0)	55	1 (1,8)	0,37 [0,01;9,22]
≥65	10	1 (10,0)	5	0 (0,0)	1,74 [0,06;50,43]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,51
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
<65	181	5 (2,8)	170	66 (38,8)	0,04 [0,02, 0,11]
≥65	53	1 (1,9)	51	23 (45,1)	0,02 [0,00, 0,18]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,63
104 Wochen					
<65	181	7 (3,9)	171	71 (41,5)	0,06 [0,03, 0,13]
≥65	53	1 (1,9)	51	23 (45,1)	0,02 [0,00, 0,18]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,45

°eigene Berechnung

Hinsichtlich der Patienten mit mindestens einer patientenberichteten Hypoglykämie ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter, weder in der placebo-kontrollierten noch in der aktiv-kontrollierten Studien.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95 %-KI]
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
CV181014					
24 Wochen					
<65	76	1 (1,3)	71	1 (1,4)	0,93 [0,06, 15,21]
≥65	20	0 (0,0)	12	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Interaktionstest°					Nicht berechenbar
206 Wochen					
<65	77	2 (2,6)	72	1 (1,4)	1,89 [0,17, 21,34]
≥65	20	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Interaktionstest°					Nicht berechenbar
D1680C00006					
24 Wochen					
<65	49	0 (0,0)	55	0 (0,0)	Nicht berechenbar
≥65	10	0 (0,0)	5	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Interaktionstest°					Nicht berechenbar
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
<65	181	0 (0,0)	170	14 (8,2)	0,03 [0,00;0,50]
≥65	53	0 (0,0)	51	7 (13,7)	0,06[0,00;1,00]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,76
104 Wochen					
<65	181	0 (0,0)	171	16 (9,4)	0,03 [0,00, 0,44]
≥65	53	0 (0,0)	51	(13,5) 7 (13,7)	0,06 [0,00, 1,00]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,71

°eigene Berechnung

Hinsichtlich der Patienten mit mindestens einer bestätigte Hypoglykämie ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter in der aktivkontrollierten Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den placebokontrollierten ist zu beachten, dass ein Interaktionstest nicht berechenbar ist, falls es keine Ereignisse in den einzelnen Subgruppen zu berichten gab.

4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Patientenberichtete Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N' / n (%)		Vergleichstherapie N' / n (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
CV181014					
24 Wochen					
Männlich	61	1 (1,6)	50	3 (6,0)	0,26 [0,03;2,59]
Weiblich	35	4 (11,4)	33	3 (9,1)	1,29 [0,27, 6,26]
Interaktionstest°					I ² =20,9%; p=0,26
D1680C00006					
24 Wochen					
Männlich	31	1 (3,2)	38	0 (0,0)	3,79 [0,15, 96,28]
Weiblich	28	0 (0,0)	22	1 (4,5)	0,25 [0,01, 6,48]
Interaktionstest°					I ² =25%; p=0,25
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
Männlich	125	2 (1,6)	135	53 (39,3)	0,03 (0,01, 0,11)
Weiblich	109	4 (3,7)	86	36 (41,9)	0,05 (0,02, 0,16)
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,41
104 Wochen					
Männlich	125	3 (2,4)	135	56 (41,5)	0,03 [0,01, 0,11]
Weiblich	109	5 (4,6)	87	38 (43,7)	0,06 [0,02, 0,17]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,46

°eigene Berechnung

Hinsichtlich der Patienten mit mindestens einer patientenberichteten Hypoglykämie ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, weder in den placebo-kontrollierten noch in der aktiv-kontrollierten Studie.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Bestätigte Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
CV181014					
24 Wochen					
Männlich	61	0 (0,0)	50	0 (0,0)	Nicht berechenbar 0,94 [0,06, 15,69]
Weiblich	35	1 (2,9)	33	1 (3,0)	
206 Wochen					
Männlich	62	0 (0,0)	51	0 (0,0)	Nicht berechenbar 2,00 [0,17, 23,14]
Weiblich	35	2 (5,7)	34	1 (2,9)	
Interaktionstest°					Nicht berechenbar
D1680C00006					
24 Wochen					
Männlich	31	0 (0,0)	38	0 (0,0)	Nicht berechenbar Nicht berechenbar
Weiblich	28	0 (0,0)	22	0 (0,0)	
Interaktionstest°					Nicht berechenbar
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
Männlich	125	0 (0,0)	135	12 (8,9)	0,04 [0,00, 0,67] 0,04 [0,00, 0,65] I ² =0%; p=0,98
Weiblich	109	0 (0,0)	86	9 (10,5)	
Interaktionstest°					
104 Wochen					
Männlich	125	0 (0,0)	135	13 (9,6)	0,04 [0,00;0,61] 0,03 [0,00;0,58] I ² =0%; p=0,97
Weiblich	109	0 (0,0)	87	10 (11,5)	
Interaktionstest°					

°eigene Berechnung

In der Studie CV181014 wurde für Männer keine „bestätigte Hypoglykämien“ berichtet, für Frauen nur wenige (insgesamt 3 in 206 Wochen). Ein Interaktionstest war, ebenso wie in der D1680C00006 Studie, in der eine bestätigte Hypoglykämie berichtet wurde, nicht berechenbar.

Auch in Studie D1680C00001 ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht bezüglich der patientenberichteten und bestätigten Hypoglykämien.

4.3.1.3.2.5 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
CV181014					
24 Wochen					
<65	74	10 (13,5)	70	4 (5,7)	2,36 [0,78;7,19]
≥65	19	2 (10,5)	12	0 (0,0)	3,28 [0,17;62,40]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,84
154 Wochen					
<65	75	3 (4,0)	71	4 (5,6)	0,71 [0,16;3,06]
≥65	19	2 (10,5)	13	0 (0,0)	3,50 [0,18;67,45]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,34
D1680C00006					
24 Wochen					
<65	46	7 (15,2)	53	4 (7,5)	2,02 [0,63;6,45]
≥65	9	1 (11,1)	5	0 (0,0)	1,80 [0,09;37,49]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,34
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
<65	179	47 (26,3)	167	26 (15,6)	1,69 [1,10;2,59]
≥65	52	17 (32,7)	50	8 (16,0)	2,04 [0,94;4,31]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,66
104 Wochen					
<65	179	29 (16,2)	168	18 (10,7)	1,51 [0,87;2,62]
≥65	52	15 (28,8)	50	4 (8,0)	3,31 [1,28;10,12]
Interaktionstest°					I ² =52,9%; p=0,15

°eigene Berechnung

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline) stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
CV181014					
24 Wochen					
<65	71	26 (36,6)	63	4 (6,3)	5,77 [2,13;15,62]
≥65	19	7 (36,8)	11	0 (0,0)	9,00 [0,56;143,89]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,77
154 Wochen					
<65	72	13 (18,1)	64	4 (6,3)	2,89 [0,99;8,41]
≥65	19	4 (21,1)	12	1 (8,3)	2,53 [0,32;19,99]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,91
D1680C00006					
24 Wochen					
<65	44	16 (36,4)	51	9 (17,6)	2,06 [1,01;4,19]
≥65	9	4 (44,4)	5	1 (20,0)	2,22 [0,33;14,84]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,91
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
<65	149	64 (43,0)	131	40 (30,5)	1,41 [1,02;1,93]
≥65	36	15 (41,7)	33	10 (30,3)	1,38 [0,72;2,62]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,95
104 Wochen					
<65	149	49 (32,9)	132	23 (17,4)	1,89 [1,22;2,92]
≥65	36	9 (25,0)	33	5 (15,2)	1,65 [0,62;4,42]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,81

°eigene Berechnung

Hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien, ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmofifikation durch das Alter. Bei der Studie D1680C000001 ergab der Interaktionstest zwar nach 104 Wochen einen p-Wert <0,2, aber aufgrund der geringen Ereignisse bei der Subgruppe der über 65-jährigen kann kein valides Ergebnis daraus geschlossen werden.

4.3.1.3.2.6 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht– RCT

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
CV181014					
24 Wochen					
Männlich	60	12 (20,0)	49	2 (4,1)	4,19 [1,15;20,86]
Weiblich	33	0 (0,0)	33	2 (6,1)	0,20 [0,01;4,01]
Interaktionstest ^o					I ² =71,8%; p=0,06
154 Wochen					
Männlich	61	5 (8,2)	50	2 (4,0)	2,05 [0,42;10,12]
Weiblich	33	0 (0,0)	34	2 (5,9)	0,21 [0,01;4,13]
Interaktionstest ^o					I ² =43,1%; p=0,19
D1680C00006					
24 Wochen					
Männlich	28	5 (17,9)	36	2 (5,6)	3,21 [0,67;15,35]
Weiblich	27	3 (11,1)	22	2 (9,1)	0,81 [0,12;5,33]
Interaktionstest ^o					I ² =17,5; p=0,27
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
Männlich	123	31 (25,2)	132	23 (17,4)	1,45 [0,89;2,34]
Weiblich	108	33 (30,6)	85	11 (12,9)	2,36 [1,27;4,39]
Interaktionstest ^o					I ² =33,3%; p=0,22
104 Wochen					
Männlich	123	26 (21,1)	132	13 (9,8)	2,15 [1,16;3,99]
Weiblich	108	18 (16,7)	86	9 (10,5)	1,59 [0,75;3,37]
Interaktionstest ^o					I ² =0%; p=0,55

^oeigene Berechnung

Tabelle 4-52: : Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline) stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Placebo		
CV181014					
24 Wochen					
Männlich	58	26 (44,8)	43	0 (0,0)	39,53 [2,48;631,06]
Weiblich	32	7 (21,9)	31	4 (12,9)	1,70 [0,55;5,22]
Interaktionstest°					I ² =76,5%; p=0,04
154 Wochen					
Männlich	59	13 (22,0)	44	0 (0,0)	20,25 [1,24;331,70]
Weiblich	32	4 (12,5)	32	5 (15,6)	0,80 [0,24;2,71]
Interaktionstest°					I ² =76,8%; p=0,04
D1680C00006					
24 Wochen					
Männlich	26	11 (42,3)	35	6 (17,1)	2,47 [1,05;5,81]
Weiblich	27	9 (33,3)	21	4 (19,0)	1,75 [0,62;4,90]
Interaktionstest°					I ² =0%; p= 0,61
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Glipizid		
52 Wochen					
Männlich	95	32 (33,7)	102	30 (29,4)	1,15 [0,76;7,73]
Weiblich	90	47 (52,2)	62	20 (32,3)	1,62 [1,07;2,44]
Interaktionstest°					I ² =26,3%; p=0,24
104 Wochen					
Männlich	95	23 (24,2)	102	16 (15,7)	1,54 [0,87;2,74]
Weiblich	90	35 (38,9)	63	12 (19,0)	2,04 [1,15;3,61]
Interaktionstest°					I ² =0%; p=0,50

°eigene Berechnung

Hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien (unabhängig von den Operationalisierungen) ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht mit Ausnahmen in der Studie CV181014. Bei dieser Studie wurde zu beiden Zeitpunkten und beiden Operationalisierungen eine signifikante Interaktion beobachtet. Hierbei hatten die Frauen in der Metformin+Saxagliptin gegenüber der Metformin+Placebo-Behandlung kein signifikantes Ergebnis, wohin gegen die Männer nach 24 Wochen ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformon+Placebo hatten. Jedoch waren in Studie nur wenig Patienten „Responder“ (v.a. unter 10 Responder bei der Metformin+Placebo-Gruppe), dass diese Interaktion nicht vollständig aussagekräftig ist.

4.3.1.3.2.7 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Placebo			
CV181014							
24 Wochen							
<65	76	-0,93	0,371	71	-0,65	0,384	-0,28 (0,534)[-1,33, 0,77]
≥65	20	-0,99	0,723	12	-0,40	0,933	-0,59 (1,180)[-2,92, 1,73]
Interaktionstest°							p=0,9644
154 Wochen*							
<65	77	-0,30	0,457	72	-0,40	0,472	0,10 (0,657)[-1,19, 1,39]
≥65	20	-1,23	0,896	13	-1,21	1,111	-0,01 (1,427)[-2,82, 2,79]
Interaktionstest°							p=0,7872
D1680C00006							
24 Wochen							
<65	46	-1,09	0,275	54	-1,11	0,254	0,02 (0,374) [-0,72, 0,76]
≥65	9	-0,46	0,623	5	-1,42	0,839	0,95 (1,049) [-1,13; 3,03]
Interaktionstest°							p=0,4029
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+ Glipizid			
52 Wochen							
<65	180	-1,32	0,273	169	1,32	0,281	-2,64(0,392)[-3,41,-1,87]
≥65	52	-1,54	0,508	50	1,04	0,519	-2,58(0,724)[-4,01,-1,16]
Interaktionstest°							p=0,9494
104 Wochen							
<65	180	-1,61	0,321	170	1,39	0,329	-3,00(0,459)[-3,90,-2,10]
≥65	52	-1,78	0,597	50	0,80	0,609	-2,58(0,850)[-4,25,-0,91]
Interaktionstest°							p=0,6631

SE: Standardfehler *bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des Gewichtes (in kg) im Vergleich zum Ausgangswert

°Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit Alter als Interaktionsterm

Die Interaktionstests für die Gewichtsveränderung ergaben in keiner der Studien einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

4.3.1.3.2.8 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Placebo			
CV181014							
24 Wochen							
Männlich	61	-0,74	0,404	50	-0,47	0,445	-0,27 (0,599)[-1,45, 0,91]
Weiblich	35	-1,27	0,533	33	-0,86	0,551	-0,42 (0,762)[-1,91, 1,08]
Interaktionstest ^o							p=0,0772
154 Wochen*							
Männlich	62	-0,34	0,505	51	-0,16	0,556	-0,18 (0,749)[-1,65, 1,30]
Weiblich	35	-0,73	0,672	34	-1,09	0,684	0,36 (0,954)[-1,52, 2,23]
Interaktionstest ^o							p=0,5336
D1680C00006							
24 Wochen							
Männlich	28	-0,76	0,353	37	-1,14	0,313	0,37 (0,470) [-0,56, 1,30]
Weiblich	27	-1,22	0,360	22	-1,12	0,409	-0,10 (0,541) [-1,17, 0,97]
Interaktionstest ^o							p=0,5138
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+ Glipizid			
52 Wochen							
Männlich	124	-0,60	0,327	134	1,47	0,312	-2,06(0,450)[-2,95, -1,18]
Weiblich	108	-2,25	0,350	85	0,91	0,395	-3,16(0,523)[-4,18, -2,13]
Interaktionstest ^o							p=0,1136
104 Wochen							
Männlich	124	-0,76	0,385	134	1,49	0,367	-2,25(0,529)[-3,29, -1,21]
Weiblich	108	-2,66	0,411	86	0,88	0,461	-3,54(0,613)[-4,74, -2,34]
Interaktionstest ^o							p=0,1105

SE: Standardfehler *bezgl. Ausgangswert adjustierte Änderung des Gewichtes (in kg) im Vergleich zum Ausgangswert

^oInteraktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit Alter als Interaktionsterm

In den Subgruppen bezüglich der Gewichtsveränderung gab es in Studie CV181014 und D1680C0001 einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte zum Faktor Geschlecht, der allerdings aufgrund der gleichgerichteten Effekte als nicht fazitrelevant für die Bewertung der Gesamtpopulation gewertet wurde.

4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181014				
Nach 24 Wochen				
<65				
Metformin+Saxagliptin	76	49 (64,5)	3 (3,9)	3 (3,9)
Metformin+Placebo	71	46 (64,8)	2 (2,8)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,99 [0,50, 1,94]	1,42 [0,23, 8,74]	6,81 [0,35, 134,20]
≥65				
Metformin+Saxagliptin	20	11 (55,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Metformin+Placebo	12	9 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,41 [0,08, 1,97]	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Interaktionstest°		I ² =2%; p=0,31	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Nach 154 Wochen				
<65				
Metformin+Saxagliptin	77	57 (74,0)	12 (15,6)	7 (9,1)
Metformin+Placebo	72	56 (77,8)	4 (5,6)	5 (6,9)
OR [95%-KI]		0,81 [0,38, 1,73]	3,14 [0,96, 10,23]	1,34 [0,41, 4,43]
≥65				
Metformin+Saxagliptin	20	17 (85,0)	2 (10,0)	1 (5,0)
Metformin+Placebo	13	10 (76,9)	2 (15,4)	1 (7,7)
OR [95%-KI]		1,70 [0,29, 10,09]	0,61 [0,07, 4,98]	0,63 [0,04, 11,08]
Interaktionstest°		I ² =0%; p=0,46	I ² =43,6%; p=0,18	I ² =0%; p=0,63
D1680C00006				
Nach 24 Wochen				
<65				
Metformin+Saxagliptin	49	21 (42,9)	2 (4,1)	0 (0,0)
Metformin+Placebo	55	13 (23,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		2,42 [1,05, 5,62]	5,84 [0,27, 124,72]	Nicht berechenbar
≥65				
Metformin+Saxagliptin	10	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Metformin+Placebo	5	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,17 [0,02, 1,78]	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Interaktionstest°		I ² =77,1%; p=0,04	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
D1680C00001				
Nach 52 Wochen				
<65				
Metformin+Saxagliptin	181	113 (62,4)	14 (7,7)	10 (5,5)
Metformin+Glipizid	170	113 (66,5)	6 (3,5)	8 (4,7)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
OR [95%-KI]		0,84 [0,54, 1,30]	2,29 [0,86, 6,11]	1,18 [0,46, 3,07]
≥65				
Metformin+Saxagliptin	53	33 (62,3)	8 (15,1)	4 (7,5)
Metformin+Glipizid	51	39 (76,5)	9 (17,6)	4 (7,8)
OR [95%-KI]		0,51 [0,22, 1,19]	0,83 [0,29, 2,35]	0,96 [0,23, 4,06]
Interaktionstest ^o		I ² =5%; p=0,31	I ² =48%; p=0,16	I ² =0%; p=0,81
Nach 104 Wochen				
<65				
Metformin+Saxagliptin	181	122 (67,4)	19 (10,5)	10 (5,5)
Metformin+Glipizid	171	125 (73,1)	17 (9,9)	8 (4,7)
OR [95%-KI]		0,76 [0,48, 1,20]	0,17 [0,09, 0,29]	1,19 [0,46, 3,09]
≥65				
Metformin+Saxagliptin	53	37 (69,8)	10 (18,9)	6 (11,3)
Metformin+Glipizid	51	41 (80,4)	13 (25,5)	4 (7,8)
OR [95%-KI]		0,56 [0,23, 1,40]	0,28 [0,12, 0,68]	1,50 [0,40, 5,66]
Interaktionstest ^o		I ² =0%; p=0,56	I ² =0%; p=0,45	I ² =0%; p=0,78

^oeigene Berechnung

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergaben sich mit Ausnahme in Studie D1680C00006 keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter. Die Interaktion in Studie D1680C00006 lässt allerdings aufgrund der gleichgerichteten Effekten (jeweils kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen) keine Änderung in der Bewertung der Gesamtpopulation zu. Insgesamt sind die Ereignisraten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse niedrig, sodass die Interpretation von Subgruppenergebnissen für diese Endpunkte nur bedingt möglich ist.

4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181014				
Nach 24 Wochen				
Männlich				
Metformin+Saxagliptin	61	35 (57,4)	3 (4,9)	2 (3,3)
Metformin+Placebo	50	28 (56,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
OR [95%-KI]		1,06 [0,50, 2,25]	2,53 [0,26, 25,15]	1,66 [0,15, 18,87]
Weiblich				
Metformin+Saxagliptin	35	25 (71,4)	0 (0,0)	1 (2,9)
Metformin+Placebo	33	27 (81,8)	1 (3,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,56 [0,18, 1,75]	0,31 [0,01, 7,76]	2,91 [0,11, 74,06]
Interaktionstest ^o		I ² =0%; p=0,36	I ² =8,6%; p=0,30	I ² =0%;p=0,79
Nach 154 Wochen				
Männlich				
Metformin+Saxagliptin	62	46 (74,2)	9 (14,5)	5 (8,1)
Metformin+Placebo	51	35 (68,6)	3 (5,9)	5 (9,8)
OR [95%-KI]		1,31 [0,58, 2,99]	2,72 [0,69, 10,63]	0,81 [0,22, 2,96]
Weiblich				
Metformin+Saxagliptin	35	28 (80,0)	5 (14,3)	3 (8,6)
Metformin+Placebo	34	31 (91,2)	3 (8,8)	1 (2,9)
OR [95%-KI]		0,39, [0,09, 1,64]	1,72 [0,38, 7,85]	3,09 [0,31, 31,32]
Interaktionstest ^o		I ² =52%; p=0,15	I ² =0%;p=0,66	I ² =0%;p=0,32
D1680C00006^s				
Nach 24 Wochen				
Männlich				
Metformin+Saxagliptin	31	7 (22,6)	1 (3,2)	0 (0,0)
Metformin+Placebo	38	8 (21,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,09 [0,35, 3,45]	3,79 [0,15, 96,28]	Nicht berechenbar
Weiblich				
Metformin+Saxagliptin	28	16 (57,1)	1 (3,6)	0 (0,0)
Metformin+Placebo	22	8 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		2,33 [0,74; 7,34]	2,45 [0,10, 66,22]	Nicht berechenbar
Interaktionstest ^o		I ² =0%; p=0,36	I ² =0%; p=0,84	Nicht berechenbar
D1680C00001^s				
Nach 52 Wochen				
Männlich				
Metformin+Saxagliptin	125	82 (65,6)	17 (13,6)	7 (5,6)
Metformin+Glipizid	135	91 (67,4)	8 (5,9)	9 (6,7)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
OR [95%-KI]		0,92 [0,55, 1,54]	2,50 [1,04, 6,02]	0,83 [0,30, 2,30]
Weiblich				
Metformin+Saxagliptin	109	64 (58,7)	5 (4,6)	7 (6,4)
Metformin+Glipizid	86	61 (70,9)	7 (8,1)	3 (3,5)
OR [95%-KI]		0,58 [0,32, 1,06]	0,54 [0,17, 1,77]	1,10 [0,27, 4,43]
Interaktionstest ^o		I ² =22,3%; p=0,26	I ² =75,7%; p=0,04	I ² =0%;; p=0,35
Nach 104 Wochen				
Männlich				
Metformin+Saxagliptin	125	89 (71,2)	21 (16,8)	9 (7,2)
Metformin+Glipizid	135	99 (73,3)	16 (11,9)	9 (6,7)
OR [95%-KI]		0,90 [0,52, 1,55]	1,50 [0,74, 3,03]	1,09 [0,42, 2,83]
Weiblich				
Metformin+Saxagliptin	109	70 (64,2)	8 (7,3)	7 (6,4)
Metformin+Glipizid	87	67 (77,0)	14 (16,1)	3 (3,4)
OR [95%-KI]		0,54 [0,28, 1,01]	0,41 [0,16, 1,04]	1,92 [0,48, 7,66]
Interaktionstest ^o		I ² =32%; p=0,22	I ² =79,1%; p=0,03	I ² =0%, p=0,51

^oeigene Berechnung

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergaben sich mit Ausnahme in Studie CV181014 nach 154 Wochen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Interaktion in Studie CV181014 lässt allerdings aufgrund der gleichgerichteten Effekte (jeweils kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen) keine Änderung in der Bewertung der Gesamtpopulation zu. Insgesamt sind die Ereignisraten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse niedrig, sodass die Interpretation von Subgruppenergebnissen für diese Endpunkte nur bedingt möglich ist.

4.3.1.3.2.11 Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%)
CV181014[§]		
Nach 24 Wochen		
<65		
Metformin+Saxagliptin	76	1 (1,3)
Metformin+Placebo	71	5 (7,0)
OR [95%-KI]		0,18 [0,02;1,55]
≥65		
Metformin+Saxagliptin	20	1 (5,0)
Metformin+Placebo	12	0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,92 [0,07;51,03]
Interaktionstest [°]		I ² =29,6%; p=0,23
Nach 154 Wochen		
<65		
Metformin+Saxagliptin	77	7 (9,1)
Metformin+Placebo	72	8 (11,1)
OR [95%-KI]		0,80 [0,27;2,33]
≥65		
Metformin+Saxagliptin	20	5 (25,0)
Metformin+Placebo	13	0 (0,0)
OR [95%-KI]		9,58 [0,48;1,89,68]
Interaktionstest [°]		I ² =57,5%; p=0,12
D1680C00006[§]		
Nach 24 Wochen		
<65		
Metformin+Saxagliptin	49	0 (0,0)
Metformin+Placebo	55	0 (0,0)
OR [95%-KI]		Nicht berechenbar
≥65		
Metformin+Saxagliptin	10	0 (0,0)
Metformin+Placebo	5	0 (0,0)
OR [95%-KI]		Nicht berechenbar
Interaktionstest [°]		Nicht berechenbar
D1680C00001		
Nach 52 Wochen		
<65		
Metformin+Saxagliptin	181	9 (5,0)
Metformin+Glipizid	170	5 (2,9)
OR [95%-KI]		1,73 [0,57;5,26]

Studie	N	Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%)
≥65		
Metformin+Saxagliptin	53	1 (1,9)
Metformin+Glipizid	51	3 (5,9)
OR [95%-KI]		0,31 [0,03;3,06]
Interaktionstest ^o		I ² =43,0%; p=0,19
Nach 104 Wochen		
<65		
Metformin+Saxagliptin	181	14 (7,7)
Metformin+Glipizid	171	9 (5,3)
OR [95%-KI]		1,51 [0,64;3,58]
≥65		
Metformin+Saxagliptin	53	2 (3,8)
Metformin+Glipizid	51	4 (7,8)
OR [95%-KI]		0,46 [0,08;2,63]
Interaktionstest ^o		I ² =30%; p=0,23

^oeigene Berechnung

Da die Rate der kardialen Ereignisse sehr niedrig ist, ist eine Interpretation von Subgruppenergebnissen für diese Endpunkte nicht möglich.

4.3.1.3.2.12 Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht– RCT

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%)
CV181014		
Nach 24 Wochen		
Männlich		
Metformin+Saxagliptin	61	2 (3,3)
Metformin+Placebo	50	4 (8,0)
OR [95%-KI]		0,39 [0,07;2,22]
Weiblich		
Metformin+Saxagliptin	35	0 (0,0)
Metformin+Placebo	33	1 (3,0)
OR [95%-KI]		0,31 [0,01;7,76]
Interaktionstest°		I ² =0%; p=0,90
Nach 154 Wochen		
Männlich		
Metformin+Saxagliptin	62	9 (14,5)
Metformin+Placebo	51	7 (13,7)
OR [95%-KI]		1,07 [0,37;3,10]
Weiblich		
Metformin+Saxagliptin	35	3 (8,6)
Metformin+Placebo	34	1 (2,9)
OR [95%-KI]		3,09 [0,31;31,32]
Interaktionstest°		I ² =0%; p=0,41
D1 680C00006		
Nach 24 Wochen		
Männlich		
Metformin+Saxagliptin	31	0 (0,0)
Metformin+Placebo	38	0 (0,0)
OR [95%-KI]		Nicht berechenbar
Weiblich		
Metformin+Saxagliptin	28	0 (0,0)
Metformin+Placebo	22	0 (0,0)
OR [95%-KI]		Nicht berechenbar
Interaktionstest°		Nicht berechenbar
D1680C00001		
Nach 52 Wochen		
Männlich		
Metformin+Saxagliptin	125	9 (7,2)
Metformin+Glipizid	135	6 (4,4)
OR [95%-KI]		1,67 [0,58;4,83]

Studie	N	Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%)
Weiblich		
Metformin+Saxagliptin	109	1 (0,9)
Metformin+Glipizid	86	2 (2,3)
OR [95%-KI]		0,39 [0,03;4,36]
Interaktionstest°		I ² =14,4%; p=0,28
Nach 104 Wochen		
Männlich		
Metformin+Saxagliptin	125	13 (10,4)
Metformin+Glipizid	135	7 (5,2)
OR [95%-KI]		2,12 [0,82;5,51]
Weiblich		
Metformin+Saxagliptin	109	3 (2,8)
Metformin+Glipizid	87	6 (6,9)
OR [95%-KI]		0,38 [0,09;1,55]
Interaktionstest°		I ² =74,6%; p=0,05

Da die Rate der kardialen Ereignisse sehr niedrig ist, ist eine Interpretation von Subgruppenergebnissen für diese Endpunkte nicht möglich.

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 4.3.1.2 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Folgenden werden nun die placebo-kontrollierten Studien CV181014 und D1680C00006 (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo) sowie die aktiv-kontrollierte Studie D1680C00001 (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid) nochmal zusammenfassend betrachtet:

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung (HbA1c)

Studien CV181014 / D1680C00006:

Zusammenfassend ließ sich in der Veränderung des HbA1c-Wertes in beiden Studien nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Placebo (Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI] der Studie CV181014:

-0,94 [-1,22;-0,67] und MWD [95%-KI] der Studie D1680C00006: -0,59 [-0,87;-0,31]) zeigen. Die Daten der Verlängerungsphase der Studie CV181014 nach 154 Wochen zeigten, dass der HbA1c-Wert unter der Metformin+Saxagliptin-Behandlung nachhaltig gesenkt wird (MWD [95%-KI]: -0,78 [-1,07;-0,48]). Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sind in den placebo-kontrollierten Studie CV181014 und D1680C00006 häufiger bei den Metformin+Placebo-Patienten als bei den Metformin+Saxagliptin-Patienten beobachtet worden, wobei der Unterschied in der CV181014 nach 24 Wochen signifikant zugunsten von Metformin+Saxagliptin gewesen ist (Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 0,35 [0,17; 0,74]).

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten oder patientenberichteten Hypoglykämie war in beiden Studien bei jeweils beiden Behandlungsgruppen ähnlich und sehr gering. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. (OR [95%-KI] für patientenberichtete / bestätigte Hypoglykämien der Studie CV181014 nach 206 Wochen: 0,69 [0,24; 1,75] / 1,77 [0,16; 19,85]. Nach 24 Wochen konnte eine Meta-Analyse bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien berechnet werden. Der Gesamtsschätzer (OR [95%-KI]) beträgt hierbei 0,75 [0,24;2,30] bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,81$). In der Studie D1680C00006 wurden für keinen der Patienten bestätigten Hypoglykämien berichtet.

Das bedeutet, dass Metformin+Saxagliptin ein Potenzial, hat klinisch relevant den Blutzucker zu senken, ohne im Vergleich zu Placebo das Hypoglykämierisiko zu erhöhen.

Des Weiteren haben signifikant mehr Patienten in den zwei Studien einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht bis Woche 24 (OR der Meta-Analyse [95%-KI]: 2,60 [1,10;6,14]). Auch haben eine signifikant größere Anzahl der Patienten, welche nicht schon zum Einschluß ein HbA1c < 7% hatten, einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Metformin+Placebo-Gruppe in den einzelnen Studie erreicht (OR [95%-KI] der Studie CV181014 nach 24 Wochen: 10,13 [3,39;30,29] / D1680C00006 nach 24 Wochen: 2,79 [1,16; 6,73]).

In Studie CV181014 ergaben sich signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und Geschlecht sowohl nach 24 als auch nach 154 Wochen ($p=0,0370$ / $p=0,0674$). Nach 24 Wochen ergaben die Ergebnisse in jeder Subgruppe ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Metformin+Saxagliptin, so dass sich keine Änderung im Fazit der Gesamtpopulation ergibt. Nach 154 Wochen war die MWD [95%-KI] der Blutzuckersenkung bei den Männern:-1,04% [-1,41; -0,66] und bei den Frauen -0,35% [-0,82; 0,13. In Hinsicht auf das Alter ergaben sich keine Interaktionen. Bezüglich der Hypoglykämien ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter oder das Geschlecht. Die gleichen Interaktionen, wie bei der HbA1c Veränderung vom Baseline ergaben sich bei den Endpunkten „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben“ und „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline)“ durch das Geschlecht. Hierbei ergab sich nach 24 Wochen bei den Männern ein signifikantes OR [95%-KI] von 4,19 [1,15; 20,86] und 39,53 [2,48; 631,06], wohingegen sich bei den Frauen keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten (OR [95%-KI]: 0,20 [0,01;4,01] und 1,70 [0,55;5,22]. Interaktionen durch das Alter ergaben sich nicht.

Für die Studie D1680C000006 ergaben sich keine signifikanten Variationen im Behandlungseffekt zwischen den Altersgruppen bezüglich des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, der Gesamtrate an Hypoglykämien, der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben und der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline).

Studie D1680C000001:

Die Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, waren, bezogen auf die Blutzuckersenkung, weder nach 52 noch nach 104 Wochen den mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten unterlegen. Die MWD [95%-KI] zwischen den Behandlungsgruppen betrug nach 52 Wochen 0,11 [-0,04; 0,26] und nach 104 Wochen -0,01 [-0,16;0,15]. Auch ergaben sich keinen signifikanten Unterschiede bei den Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (OR [95%-KI]: 1,90 [1,12;3,22] nach 52 Wochen und 1,00 [0,68;1,45] nach 104 Wochen). Allerdings gab es in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere Anzahl von Patienten mit patientenberichteten und bestätigten Hypoglykämien (OR [KI] 0,05 [0,02; 0,10] für patientenberichtete und OR [KI] 0,02 [0,00; 0,30] für bestätigte Hypoglykämien jeweils nach 104 Wochen) gegenüber der Metformin+Glipizid-Gruppe. Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckersenkung und Anzahl der Hypoglykämien zeigt sich damit, dass Metformin+Saxagliptin der Vergleichstherapie signifikant überlegen ist.

Signifikant mehr Patienten mit einer Metformin+Saxagliptin-Behandlung erreichten sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne eine Hypoglykämie erfahren zu haben (OR [95%-KI]: 2,06 [1,29;3,29] / 2,09 [1,64;3,07]). Auch erreichten mehr Patienten (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline) mit einer Metformin+Saxagliptin-Behandlung einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI]: 1,70 [1,09;2,64] / 2,22 [1,33;3,70]).

Die Interaktionstests für die Studie D1680C00001 zeigten zum Niveau 0,2 statistisch signifikante Interaktionen für den Faktor Geschlecht, sowohl zur Woche 52 ($p=0,0407$) als auch zur Woche 104 ($p=0,1966$) bezüglich der Blutzuckersenkung. Jedoch war in beiden Subgruppen der Effekt zwischen den Behandlungsoptionen in der Langzeitbeobachtung nicht signifikant. Daher ändert sich auch nichts an der Gesamtinterpretation des Ergebnisses. Für den Faktor Alter ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests. Weitere signifikante Interaktionen bezüglich der Gesamtrate der Hypoglykämien oder der gemeinsamen Blutzuckerkontrolle der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien fanden sich nicht.

Gewichtsveränderung

Studie CV181014 / D1680C00006:

Die placebokontrollierten Studien zeigen keinen Unterschied in den Behandlungsgruppen in Bezug auf das Gewicht (MWD [95%-KI] der Studie CV181014 nach 24 / 154 Wochen: -0,3 [-1,3;0,6] / 0,0 [-1,2;1,1] und in der Studie D1680C00006 nach 24 Wochen: 0,14 [-0,54;0,83])).

Die Interaktionstests für die Gewichtsveränderung ergaben in keiner der beiden Studien einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Jedoch ergab sich in einer Studie ein Hinweis (p-Wert des Interaktionstests der Studie CV181014 nach 24 Wochen: 0,0772) auf variierende Behandlungseffekte zum Faktor Geschlecht, der allerdings aufgrund der gleichgerichteten Effekte als nicht fazitrelevant für die Bewertung der Gesamtpopulation gewertet wurde. Nach 154 Wochen sowie in Studie D1680C00006 gab es keine signifikante Interaktion mehr.

Studie D1680C00001:

Die Studie D1680C00001 zeigte sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen eine signifikante Gewichtsreduktion in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (-1,4 kg nach 52 und -1,6 kg nach 104 Wochen) im Gegensatz zur Metformin+Glipizid-Gruppe, in der Patienten an Gewicht zunahmen (+1,3 kg nach 52 Wochen und +1,3 kg nach 104 Wochen). Die Anzahl der Patienten, die $\geq 7\%$ Gewicht zunahmen, war in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe deutlich niedriger als in der Metformin+Glipizid-Gruppe. Das OR [95%-KI] betrug 0,07 [0,01;0,53] nach 52 Wochen und 0,10 [0,02;0,45] nach 104 Wochen.

Bezüglich der Gewichtsveränderung gab es einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte zum Faktor Geschlecht (p-Werte der Interaktionstests: 0,1136 nach 52 Wochen und 0,1105 nach 104 Wochen). Allerdings wurde dies nicht als fazitrelevant für die Bewertung der Gesamtpopulation aufgrund der gleichgerichteten Effekte bewertet.

Unerwünschte Ereignisse:

CV181014 / D1680C00006:

Die Auswertung bezüglich unerwünschter Ereignisse zeigte hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,85 [0,46, 1,57] nach 24 Wochen 0,93 [0,46, 1,85] nach 154 Wochen in Studie CV181014 und 1,76 [0,81, 3,81] in der Studie D1680C00006), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,31 [0,21, 8,01] nach 24 Wochen 2,22 [0,81, 6,07] nach 154 Wochen in Studie CV181014 und 5,26 [0,25, 111,95]) in der Studie D1680C00006) und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 2,65 [0,27, 25,93] nach 24 Wochen 1,18 [0,39, 3,56] nach 154 Wochen in Studie CV181014) keine signifikanten Unterschiede zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Placebo. In Studie D1680C00006 gab es keine Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Damit liegt kein höheres Schadenspotenzial von Metformin+Saxagliptin vor.

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergaben sich mit Ausnahme in Studie D1680C00006 ($I^2=77,1$; $p=0,04$) keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter. Die Interaktion in Studie D1680C00006 lässt allerdings aufgrund der gleichgerichteten Effekten (jeweils kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen) und sehr niedrigen Patientenzahlen in der Gruppe der älteren keine Änderung in der Bewertung der Gesamtpopulation zu. Es ergaben sich auch mit Ausnahme in Studie CV181014 nach 154 Wochen ($I^2=52\%$; $p=0,15$.) keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Interaktion in Studie CV181014 lässt allerdings aufgrund der gleichgerichteten Effekte (jeweils kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen) keine Änderung in der Bewertung der Gesamtpopulation zu. Bei der Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergab sich in der CV181014 Studie ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter ($I^2=43,6\%$; $p=0,18$). Die Effekte waren gleichgerichtet und sind aufgrund niedriger Ereignissraten nur bedingt eine Interpretation zu.

D1680C00001:

Auch in der aktivkontrollierten Studie gab es keinen Unterschied zwischen der Metformin+Saxagliptin- und Metformin+Glipizid-Gruppe in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,75 [0,51; 1,11] nach 52 Wochen / 0,72 [0,48;1,08] nach 104 Wochen), in der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (OR [95%-KI]; 1,43 [0,72, 2,82] nach 52 Wochen / 0,91 [0,52;1,56] nach 104 Wochen) und in den Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI] 1,11 [0,50, 2,45] nach 52 Wochen / 1,28 [0,59, 2,78] nach 104 Wochen).

Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse gab es keinen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte durch die Faktoren Alter und Geschlecht.

Insgesamt sind die Ereignissraten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse niedrig, sodass die Interpretation von Subgruppenergebnissen für diese Endpunkte nur bedingt möglich ist.

Kardiale Ereignisse:

CV181014 / D1680C00006:

In der Studie CV181014 konnte in Bezug auf kardiale Ereignisse weder nach 24 noch nach 154 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Placebo beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,33 [0,06, 1,76] / 1,36 [0,53, 3,50]). In Studie D1680C00006 wurde für keinen der Patienten ein kardiales Ereignis dokumentiert.

D1680C00001:

In der Studie D1680C00001 konnte in Bezug auf kardiale Ereignisse weder nach 52 noch nach 104 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Glipizid beobachtet werden (OR [95%-KI]: 1,19 [0,46, 3,07] / 1,18 [0,55, 2,51]).

Die Rate der kardialen Ereignisse war niedrig, sodass eine Interpretation von Subgruppenergebnissen für diese Endpunkte nicht möglich ist.

.

Patienten, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden können

Wie bereits im G-BA-Beratungsgespräch erwähnt wurde, gibt es Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin nicht angewendet werden kann (Brunschier et al., 2011). Das ist darin begründet, dass es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen vermehrt zum Auftreten von Hypoglykämien und zu Gewichtszunahmen kommt (UK Prospective Study Group, 1998b; Patel et al., 2008; AkdÄ, 2009; Tschöpe et al., 2011). Vor allem das häufige Auftreten von Hypoglykämien kann die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen für bestimmte Patienten (z. B. Bus- oder LKW-Fahrer, Patienten, die in großer Höhe oder mit gefährlichen Maschinen arbeiten, allein lebende Senioren, Patienten mit kardialer Vorbelastung) ungeeignet machen (National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008; AkdÄ, 2009; NICE, 2009; Tschöpe et al., 2011) (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2 und 3.1.2). Auch eine Gewichtszunahme stellt eine Belastung für die meist adipösen Typ-2-Diabetiker dar, da diese einer erfolgreichen Diabetestherapie, welche eine Gewichtsreduktion vorsieht, im Wege steht.

Die oben genannten Ergebnisse zeigen, dass durch die Behandlung mit Komboglyze eben genau diese Nebenwirkungen signifikant reduziert werden können. Dadurch können diese Patienten dank Komboglyze auch ohne die zweckmäßige Vergleichstherapie noch weiter effektiv behandelt werden, ohne verfrüht auf belastende Injektionstherapien umsteigen zu müssen.

Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.4 angegeben liegt der Anteil der Patienten, für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht geeignet ist, bei etwa 22% (99.098 Patienten) der hier betrachteten Patientenpopulation.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT 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 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT durchgeführt.

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 4-59: 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 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT durchgeführt.

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 <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-63: 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.*

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 4.3.1.3.1.4.

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. 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 durchgeführt.

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 4.3.1.1. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-65: 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-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

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 4.3.1.3.1.4.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

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.

Über die Informationen aus relevanten randomisierten kontrollierten Studien (Abschnitt 4.3.1) hinausgehend sollen in den folgenden Abschnitten unterstützende Informationen aus weiteren Studien herangezogen werden.

Eine detaillierte Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen ist in Abschnitt 4.5.2 dargelegt.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

Die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ stellen langfristige patientenrelevante Endpunkte dar. Das Auftreten von kardialen Ereignissen wurde zwar in den einzelnen RCT von BMS/AZ untersucht, diese haben jedoch aufgrund der zum Teil relativ kurzen Beobachtungsdauer und der nur sehr geringen Anzahl an kardialen Ereignissen eine geringe Aussagekraft.

Um das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen, wurde von BMS/AZ eine gepoolte Analyse (systematischer Review) mit dem Arzneimittel Saxagliptin) initiiert. Es wurden die Daten aus acht RCT gepoolt und in einer Meta-Analyse gegenübergestellt. Zwei der acht Studien wurden mit Metformin+Saxagliptin durchgeführt (Studie CV181014 und Studie CV181039).

Demgegenüber sollen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gestellt werden. Wie auch für Saxagliptin wurden zur Bewertung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität systematische Reviews, welche eine Meta-Analyse enthalten, verwendet.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Frederich et al. 2010	nein	abgeschlossen	Dauer der einzelnen Studien: 16-102 Wochen	Saxagliptin 2,5 mg n=937 Saxagliptin 5 mg n=1269 Saxagliptin 10 mg n=1000 Saxagliptin gesamt: n=3356* Kontrollgruppe: gesamt: n=1251

*alle Patienten, (alle Saxagliptin-Dosierungen, auch 20, 40 oder 100 mg); 4 Studien mit Saxamonotheapie, 2 add on Metformin, 1 add on SU und 1 add on TZD.)

Der Informationsstand für den Status der angegebenen Studien bezieht sich auf den 7.9.2012.

Tabelle 4-68: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die weiteren Untersuchungen herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die Publikation der gepoolten Analyse bzw. des systematischen Reviews von Frederich 2010 (Frederich et al., 2010) wurde in der in Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführten systematischen Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert. Da diese Analyse die in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllte (Hauptgründe: keine RCT, Intervention ist nicht ausschließlich Metformin+Saxagliptin) wurde sie in Abschnitt 4.3.1.1.2 innerhalb des Titel- und Abstract-Screenings aus dem Studienpool ausgeschlossen.

Aus den in Abschnitt 4.5.2 genannten Gründen (Nachweis der kardio- und zerebrovaskulären Sicherheit von Saxagliptin) soll diese gepoolte Analyse jedoch trotzdem als weitere Untersuchung dargestellt werden.

Zur Identifikation von systematischen Reviews zu den Endpunkten „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wurde für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eine gemeinsame systematische Literaturrecherche in den gängigen Datenbanken durchgeführt. Die Methodik entspricht der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen und die ausführliche Suchstrategie für jede

Datenbank ist in Anhang 4-A hinterlegt. Mit dieser Recherche sollte zum einen überprüft werden, ob es weitere systematische Reviews mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Saxagliptin gibt und zum anderen sollten systematische Reviews mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden, um bei geeigneter Datenlänge einen indirekten Vergleich durchzuführen.

Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden dahingehend modifiziert, dass als Studientyp auch systematische Reviews eingeschlossen wurden und als Intervention auch die Behandlung mit Saxagliptin bzw. Sulfonylharnstoffen unabhängig von einer Einnahme von begleitenden Antidiabetika in Betracht kam. Die Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden getrennt voneinander selektiert. Wenn aus dem Titel und Abstract nicht eindeutig hervorging, ob es sich um einen narrativen oder systematischen Review handelt, die Publikation jedoch alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte, wurden die Kriterien im Volltext überprüft. Handelte es sich um einen narrativen Review, wurde die Publikation ausgeschlossen, da diese keinen Daten enthalten, die einen indirekten Vergleich mit der Publikation von Frederich et al. ermöglichen. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Personen nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant ausgeschlossen oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 7. September 2012 für das zu bewertende Arzneimittel erzielte insgesamt 373 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=46) wurden die verbleibenden 327 Publikationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 315 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 12 verbleibenden Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 11 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Ausschlussgründe Narrativer Review; Daten zu kardiovaskulären Ereignissen entstammen der Publikation von Frederich 2010; keine Daten zu Saxagliptin bezügl. kardiovaskulärer Ereignisse; nur Daten zu Vildagliptin und Sitagliptin; chinesischsprachig). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel eine relevante Publikation, welche der Publikation der von AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb durchgeführten gepoolten Analyse (Frederich et al., 2010) entspricht.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 7. September 2012 für die zweckmäßige Vergleichstherapie erzielte insgesamt 3400 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=240) wurden die verbleibenden 3160 Publikationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 3131 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren

Betrachtung ausgeschlossen. Für die 29 verbleibenden Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 27 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Ausschlussgründe: Narrativer Review, keine verwendbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen, Review vergleicht Sulfonylharnstoffe gegen andere Sulfonylharnstoffe, keine Meta-Analyse).). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel zwei relevante Publikationen (Rao et al., 2008; Selvin et al., 2008).

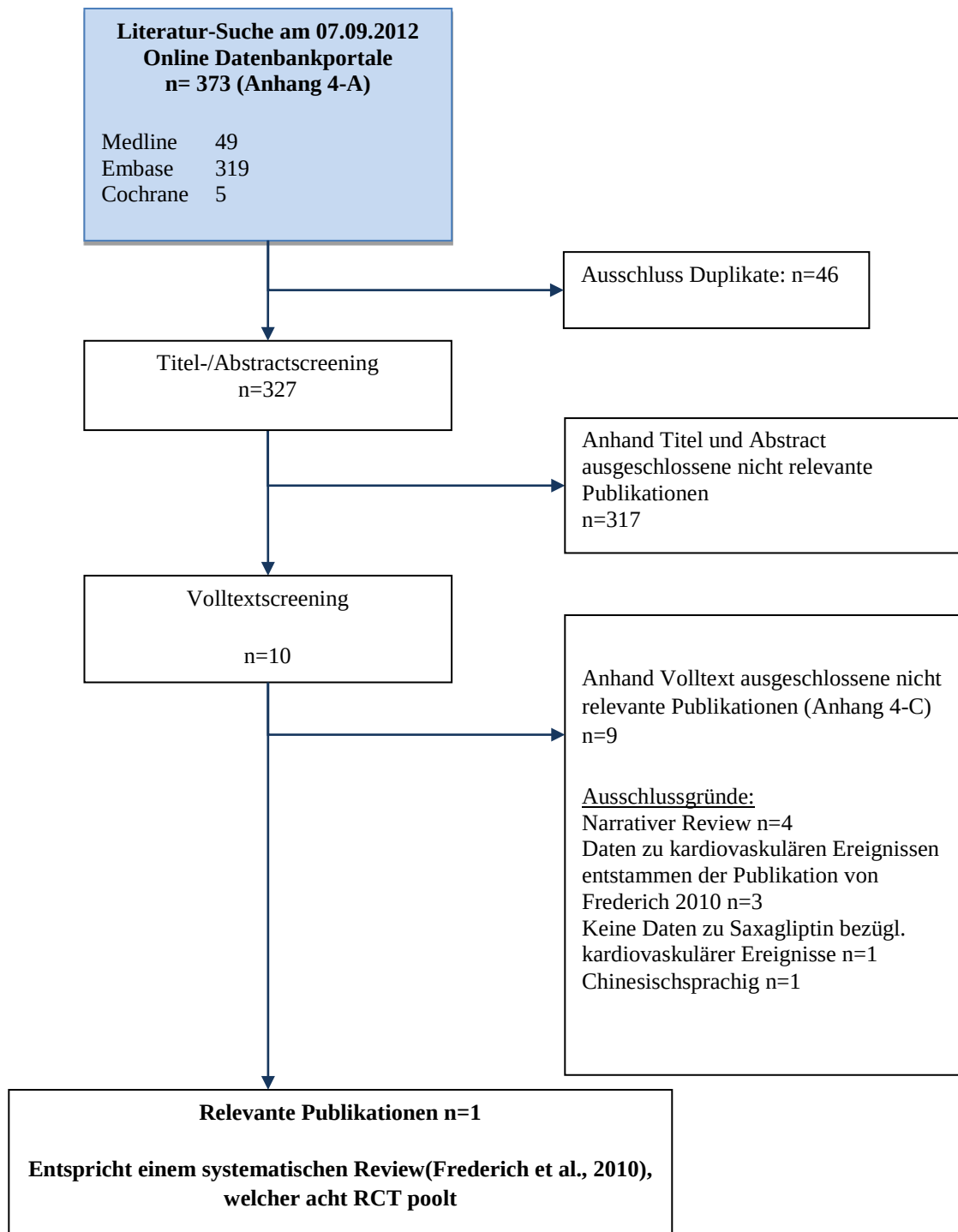


Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach systematischen Reviews mit kardio- und zerebrovaskulären Endpunkten und mit dem zu bewertenden Arzneimittel

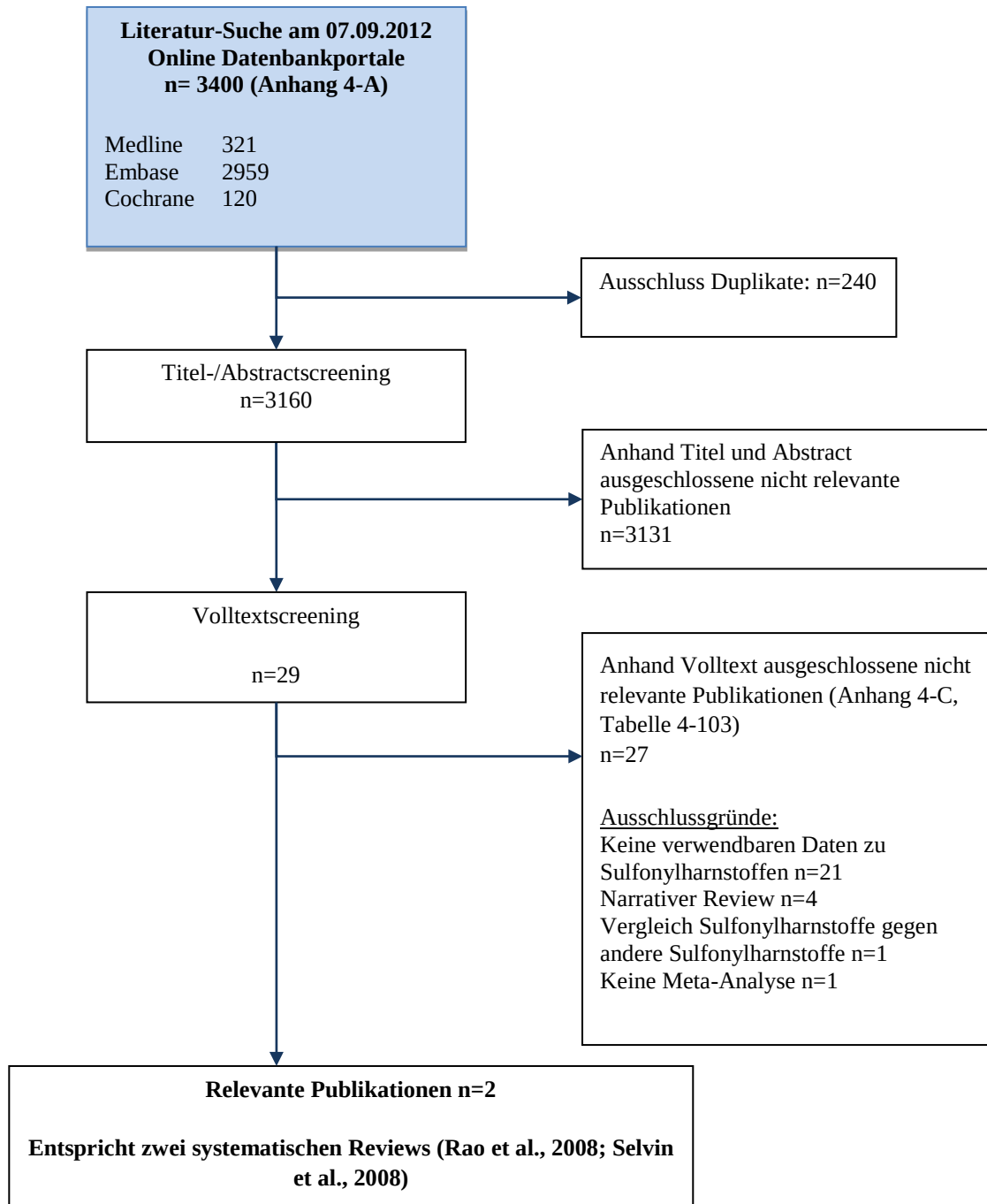


Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach systematischen Reviews mit zerebralen und kardialen Endpunkten und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Eine Studienregistersuche nach systematischen Reviews ist nicht möglich.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool

Der aus den Abschnitten 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3 resultierende Studienpool ist in Tabelle 4-69 dargestellt.

Tabelle 4-69: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Zulassungsstudie des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Frederich et al., 2010	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja (Frederich et al., 2010)
Selvin et al., 2008	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Selvin et al., 2008)
Rao et al., 2008	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Rao et al., 2008)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-70: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Frederich et al., 2010	Systematischer Review (gepoolte Analyse) aus 8 RCT	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 aus 8 RCT, aus dem Entwicklungsprogramm von Saxagliptin	Saxagliptin 2,5 mg n=937 Saxagliptin 5 mg n=1269 Saxagliptin 10 mg n=1000 Saxagliptin gesamt: n=3356* Kontrollgruppe: n=1251	Post-hoc Analyse (gepoolte Analyse) Dauer der einzelnen Studien: 16 – 102 Wochen	Post-hoc Analyse (Datenbank-recherche)	Primäre und patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Kardiovaskuläre und Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität Gesamt mortalität
Selvin et al., 2008	Systematischer Review	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus 40 RCT	Untersucht den Einfluss verschiedener oraler Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation, Biguanide, Glitazone, Glinide) und Placebo als Mono- oder Kombinationstherapie**	Systematischer Review Dauer der einzelnen Studie: mind. 3 Monate	Gesucht wurden alle Studien bis Januar 2006	Primäre und patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
Rao et al., 2008	Meta-Analyse aus 9 Beobachtungsstudien	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Vergleiche von der Kombinationstherapie Sulfonylharnstoffe und Metformin versus eine Kontrollgruppe	Meta-Analyse	Gesucht wurden Studien von Januar 1966 bis Juli 2007	Primäre und patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Kardiovaskuläre Mortalität Gesamt mortalität

*Alle Patienten, die Saxagliptin in verschiedenen Dosierungen bekommen haben (auch 20, 40 oder 100 mg); 4 Studien mit Saxagliptin-Monotherapie, 2 Add on Metformin, 1 Add-on SU und 1 Add-on TZD.***** In der folgenden Ergebnisdarstellung werden nur die Studien betrachtet, die Sulfonylharnstoffe (+ Metformin) gegen andere Komparatoren vergleichen (5 RCT). Studien, die Sulfonylharnstoffe gegen andere Sulfonylharnstoffe vergleichen, werden ausgeschlossen.

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Saxagliptin	Vergleichstherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Frederich et al., 2010	Saxagliptin in verschiedenen Dosierungen (2,5, 5, 10, 20, 40, 100 mg) als Monotherapie und verschiedenen Kombinationen (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone)	Placebo+Diät, Metformin+Placebo, Glibenclamid-dosiserhöhung+Placebo, Placebo+Pioglitazon/Rosiglitazon, Metformin+Diät+Placebo	Da es sich um eine gepoolte Analyse aus acht Studien handelt, können hier keine Angaben gemacht werden.
Selvin et al., 2008	Sulfonylharnstoffe	Biguanide, Glitazone Glinide oder Placebo	Da es sich um einen systematischen Review aus mehreren Studien handelt, können hier keine Angaben gemacht werden.
Rao et al., 2008	Sulfonylharnstoffe+Metformin	Diät, Metformin,	Da es sich um einen systematischen Review aus mehreren Studien handelt, können hier keine Angaben gemacht werden.

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median [IQR]	Geschlecht w /m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
Frederich et al. 2010					
Saxagliptin	3356	54 [47,0;61,0]	51 / 49	30,4 (4,9)	n.b.
Komparator	1251	55 [47,0;61,0]	50 / 50	30,3 (4,9)	n.b.
Selvin et al., 2008	n.b.	Range: [52;69]	n.b.	n.b.	n.b.
Rao et al., 2008	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

IQR: Interquartil-Range; n.b.: nicht berichtet

Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
Frederich et al., 2010				
Saxagliptin	3356	8,5 (1,3)	3,8 (4,8)	n.b.
Komparator	1251	8,4 (1,2)	4,1 (5,0)	n.b.
Selvin et al., 2008	n.b.	Range; [6,2;10,2]	n.b.	n.b.
Rao et al., 2008	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

n.b.: nicht berichtet

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

Frederich et al., 2010: Die Daten von acht randomisierten klinischen Studien wurden gepoolt, um die kardio- bzw. zerebrovaskuläre Sicherheit von Patienten, die Saxagliptin als Monotherapie oder zusammen mit einem anderen oralen Antidiabetikum (OAD) zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bekommen haben, zu analysieren. Diese gepoolte Analyse bezieht 4607 Patienten ein, darunter 3356 Patienten, die mit 2,5 – 100 mg/Tag Saxagliptin behandelt wurden, und 1251 Patienten, die mit einem Komparator (Placebo, Metformin oder auftitriertem Glibenclamid) behandelt wurden. Das mittlere Alter lag in beiden Gruppen bei 54 / 55 Jahren, der Anteil an Frauen (51% / 50%), der BMI (30,4 kg/m² / 30,3 kg/m²) sowie der HbA1c-Ausgangswert (8,5% / 8,4%) und die Diabetesdauer war in den Gruppen ähnlich. In der Saxagliptin-Gruppe hatten 81% und in der Komparator-Gruppe 83% mindestens einen Risikofaktor für ein kardiovaskuläres Ereignis (wie Bluthochdruck, Rauchen, familiäre Disposition). Die mittlere Beobachtungszeit betrug in der Saxagliptin-Gruppe 1,12 und in der Komparator-Gruppe 1,03 Jahre.

Selvin et al., 2008: Systematischer Review, der das kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern, die mit einem OAD behandelt wurden, einschätzt. Es wurden 40 kontrollierte Studien eingeschlossen, die kardiovaskuläre Ereignisse berichteten. Die Mehrzahl der Studien wurde in den USA und in Großbritannien durchgeführt. Das Alter der Patienten in den Studien lag zwischen 52 und 69 Jahren, der HbA1c-Ausgangswert umfasste die Werte 6,2 bis 10,2%. 70% der Studien dauerten nicht länger als 1 Jahr. Die längste Studie hatte eine mittlere Dauer von 10,7 Jahren (UKPDS) mit 4000 Teilnehmern.

Rao et al., 2008: Meta-Analyse von Beobachtungsstudien, die die kardiovaskuläre Mortalität beziehungsweise die Gesamtmortalität von Typ-2-Diabetikern, die mit einer Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffe+Metformin behandelt werden, beschreibt.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die folgenden gepoolten Analysen bzw. systematischen Reviews kann Tabelle 4-74 nicht ausgefüllt werden. Analog hierzu ist auch die Bearbeitung von Anhang 4-G für systematische Reviews nicht möglich. Es wird aber anhand der beschriebenen Methodik und Vorgehensweise eine Bewertung der Publikationen vorgenommen.

Frederich et al., 2010: Diese Analyse poolt acht RCT aus dem Zulassungs-Studienprogramm von Saxagliptin und gilt damit als Evidenz mit hoher Beweissicherheit. Die Initiierung der Analyse der Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ erfolgte nach der Phase II z.Zt. als die Phase III Studien -011 und -014 deren 24 Wochen Daten berichteten. Von Sponsor wurden MedDRA preferred terms als „CV Ereignisse“ vordefiniert. Sämtliche Endpunkte, darunter auch die kardiovaskulären Ereignisse, wurden innerhalb der einzelnen Studien systematisch identifiziert (durch die übliche Prozedur der Erhebung der unerwünschten Ereignisse MedDRA 11.0). Retrospektiv wurden zusätzlich - verblindet von einem unabhängigen clinical event committee (CEC) - alle potenziellen „CV Ereignisse“ gesichtet und beurteilt.

Selvin et al., 2008: Dieser Artikel fasst kontrollierte Studien in einem systematischen Review zusammen. In den meisten Studien wurden kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen (Adverse Events) erhoben mit Ausnahme zweier Studien (UKPDS und PROactive-Studie), die die kardiovaskulären Endpunkte als primären oder sekundären Endpunkt hatten..

Rao et al., 2008: Dieser Artikel fasst neun Beobachtungsstudien, die den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoffen und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Mortalität untersuchen, in einem systematischen Review zusammen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse aus Frederich 2010

4.3.2.3.3.1.1 Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse - 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 4-75: Operationalisierung von „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
Frederich et al., 2010	Anzahl der Patienten aus den acht RCT, die mindestens ein kardio-/zerebrovaskuläres Ereignis hatten; Preferred Terms von MedDRA wurden benutzt, um die kardio- / zerebrovaskulären Ereignisse (wie koronare Revaskularisierungen, Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Ischämie) aus den Studien zu identifizieren (Acute cardiovascular events - ACE)
Selvin et al., 2008	Aus den 40 Publikationen konnten fünf identifiziert werden, die Sulfonylharnstoffe gegen einen anderen Komparator vergleichen. Bei vier Studien wurden die Anzahl der Patienten, die kardiovaskulären Ereignisse hatten, im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen erhoben. Eine Studie (UKPDS) hatte die Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen als Endpunkt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Frederich et al., 2010	Niedrig*	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Selvin et al. 2008	Unklar**	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar

* bei einer gepoolten Analyse aus 8 RCT kann von einem niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden

** gepoolte Analyse aus kontrollierten Studien (keine RCT)

Frederich et al., 2010: Diese Analyse poolt acht RCT aus dem Zulassungs-Studienprogramm von Saxagliptin. Der Endpunkt wurde innerhalb der einzelnen Studien systematisch identifiziert (durch die übliche Prozedur der Erhebung der unerwünschten Ereignisse MedDRA 11.0). Retrospektiv wurden zusätzlich - verblindet von einem unabhängigen

clinical event committee (CEC) - alle potenziellen „CV Ereignisse“ gesichtet und beurteilt
Daher wird für den Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotential angenommen.

Selvin et al., 2008: Dieser systematische Review umfasst kontrollierte Studien, die Informationen über kardiovaskuläre Ereignisse berichtet. Kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen (Adverse Events) erhoben mit Ausnahme zweier Studien (UKPDS und PROactive-Studie), die die kardiovaskulären Endpunkte als primären oder sekundären Endpunkt hatten. Aber da nur der systematischen Reviews zur Verfügung steht, kann das Verzerrungspotential nicht vollständig bewertet werden.

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.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Saxagliptin N' / n (%)	Komparator N' / n (%)	HR [95%-KI] OR [95%-KI]
Frederich et al., 2010	3356 38 (1,1)	1251 23 (1,8)	0,59 [0,35; 1,00] 0,61 [0,36;1,03]

HR: Hazard Ratio

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Sulfonylharnstoff	Komparator	OR [95%-KI]
Selvin et al., 2008	Gesamt: 2795		0,89 [0,71;1,11]

n.b.: nicht berichtet

In der Analyse von Frederich et al. wurden kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse bei 61 Patienten beobachtet, 38 (1,1%) Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 23 (1,7%) in der Komparator-Gruppe.

Das Hazard Ratio (HR) für kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse (ACE) liegt bei 0,59 (95%-KI: [0,35;1,00]), allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

In der Analyse von Selvin et. al 2008 werden gepoolte OR von den fünf geeigneten Studien für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ angegeben. Es wurden Sulfonylharnstoffe gegen irgendeinen Komparator in diese Analyse miteingeschlossen. Genaue Ergebnisse (Anzahl der Ereignisse in jeder Gruppe) wurden in dem systematischen Review nicht explizit angegeben und können somit nicht dargestellt werden. Das OR [95%-KI] (0,89 [0,71; 1,11]) ist nicht signifikant.

Tabelle 4-79: Indirekter Vergleich für „Kardiovaskuläre Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Komparator	OR [95%-KI] Sulfonylharnstoffe vs. Komparator	Indirekter Vergleich OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoffe
0,61 [0,36;1,03]	0,89 [0,71;1,11]	0,68 [0,38; 1,21]

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs aus den beiden Studien Frederich et al. und Selvin et al. für den Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“ ist nicht statistisch signifikant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.2 Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse - 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 4-80: Operationalisierung von „Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
Frederich et al., 2010	Anzahl der Patienten aus den 8 RCT, die mindestens ein schwerwiegendes kardiovaskuläres (major adverse cardiovascular events - MACE) Ereignis hatten; - Preferred Terms von MedDRA wurden benutzt, um die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) aus den Studien zu identifizieren - von einem unabhängigen Komitee (CEC – clinical events committee) identifizierte schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (CEC))

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Frederich et al., 2010	Niedrig*	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

* bei einer gepoolten Analyse aus 8 RCT kann von einem niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden

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.

Tabelle 4-82 stellt die Anzahl der Patienten mit einem schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis in den acht RCT gemäß Preferred Terms und identifiziert von einem unabhängigen Komitee (Clinical events committee, CEC) dar.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Frederich et al., 2010:	Saxagliptin N' / n (%)		Komparator N' / n (%)		Hazard Ratio (HR) KI
Aus den Studien direkt berichtet	3356	23 (0,7)	1251	18 (1,4)	0,44 [0,24;0,82]
Vom CEC identifiziert	3356	22 (0,7)	1251	18 (1,4)	0,43 [0,23;0,80]

CEC: Clinical events committee

Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (MACE) ist sehr gering und bis auf ein Ereignis in der Saxagliptin-Gruppe gleich, unabhängig davon, ob das Ereignis gemäß Preferred Term oder dem CEC identifiziert wurde. In der Saxagliptin-Gruppe erlitten 0,7% der Patienten ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis, in der Komparator-Gruppe waren es 1,4% der Patienten.

Das HR eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (MACE) identifiziert aus den Studien liegt bei 0,44 (95%-KI: [0,24; 0,82]), d. h. eine Risikoverringerung um 66%, falls mit Saxagliptin anstatt mit einem Komparator behandelt wird. Das Hazard Ratio eines solchen Ereignisses durch das CEC identifiziert liegt bei 0,43 (95%-KI: [0,23; 0,80]; Cox-Hazard-Ratio). Damit liegt ein signifikanter Unterschied zugunsten von Saxagliptin vor.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.3 Kardiovaskulärer Tod - 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 4-83: Operationalisierung von „kardiovaskulärer Tod“

Studie	Operationalisierung
Frederich et al., 2010	Anzahl der Patienten aus den acht RCT, die aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verstorben sind; -aus den RCT identifizierte kardiovaskuläre Todesfälle -von einem unabhängigen Komitee (CEC – clinical events committee) identifizierte kardiovaskuläre Todesfälle
Selvin et al., 2008	Kann allein anhand der Publikation nicht angegeben werden.
Rao et al., 2008	Kann allein anhand der Publikation nicht angegeben werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „kardiovaskulärer Tod“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Frederich et al., 2010	Niedrig*	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Selvin et al., 2008	Unklar**	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar
Rao et al., 2008	Hoch	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar

*bei einer gepoolten Analyse aus 8 RCT kann von einem niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden

** gepoolte Analyse aus kontrollierten Studien (keine RCT)

Dadurch, dass es sich um systematische Reviews handelt kann das Verzerrungspotential nicht vollständig bewertet werden.

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.

Die Anzahl der kardiovaskulären Todesfälle in den acht RCT war mit denen, die das CEC identifiziert hatte, identisch. Diese Anzahl wird in Tabelle 4-85 dargestellt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „kardiovaskulärer Tod“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Saxagliptin N' / n (%)	Komparator N' / n (%)	Relatives Risiko (Cox RR) KI Odds Ratio [95%-KI]
Frederich et al., 2010	3356 7 (0,2)	1251 10 (0,8)	0,24 [0,09;0,63] 0,26 [0,10;0,68]

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „kardiovaskulärer Tod“ aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Sulfonylharnstoff N' / n (%)	Komparator N' / n (%)	Odds Ratio KI
Selvin et al., 2008	Gesamt: 3466		0,92[0,68;1,26]
Rao et al., 2008	Bei der Extraktion der Ergebnisse fielen Diskrepanzen zwischen den berechneten Effektschätzer und den berichteten Ereignis- und Patientenzahlen auf. Aufgrund dessen wird diese Studie hier nicht weiter berücksichtigt.		

Die Anzahl der Patienten, die an einem kardiovaskulären Ereignis gestorben sind, war in beiden Gruppen sehr gering: 0,2% der Patienten in der Saxagliptin- und 0,8% der Patienten in der Komparator-Gruppe. Sowohl das RR als auch das OR zeigen einen signifikanten Unterschied zugunsten von Saxagliptin. Lediglich 2 (0,2%) von 1269 Patienten, die mit der für Komboglyze zugelassenen Saxagliptin-Dosis (5 mg) behandelt wurden, verstarben aus kardiovaskulären Gründen.

Genaue Ergebnisse (Anzahl der Ereignisse in jeder Gruppe) werden in dem systematischen Review von Selvin et al. nicht explizit angegeben und können somit nicht dargestellt werden. Das OR [95%-KI] (0,92 [0,68; 1,26]) ist nicht signifikant.

Tabelle 4-87: Indirekter Vergleich für „Kardiovaskulärer Tod“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Komparator	OR [95%-KI] Sulfonylharnstoff vs. Komparator	Indirekter Vergleich OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoffe
0,26 [0,10;0,68]	0,92[0,68;1,26]	0,28 [0,10;0,77]

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs aus den beiden Studien Frederich et al. und Selvin et al. für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ist statistisch signifikant. Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung aus kardiovaskulären Gründen verstarben als unter der Sulfonylharnstoff-Behandlung. Allerdings ist das Ergebnis aufgrund hohen Verzerrungspotenzials nur als hypothesengenerierend zu verstehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.4 Gesamtmortalität - 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 4-88: Operationalisierung von „Tod (alle Ursachen)“

Studie	Operationalisierung
Frederich et al., 2010	Anzahl der verstorbenen Patienten aus 8 RCT.
Selvin et al., 2008	Anzahl der verstorbenen Patienten aus 6 relevanten Studien.
Rao et al., 2008	Anzahl der verstorbenen Patienten aus 5 relevanten Studien.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Frederich et al., 2010	Niedrig*	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Selvin et al., 2008	Unklar**	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar
Rao et al., 2008	Hoch	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar

*bei einer gepoolten Analyse aus 8 RCT kann von einem niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden

Dadurch, dass es sich um systematische Reviews handelt kann das Verzerrungspotential nicht vollständig bewertet werden.

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.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Saxagliptin N' / n (%)	Komparator N' / n (%)	Relatives Risiko (Cox RR) KI OR [95%KI]
Frederich et al., 2010	3356 10 (0,3)	1251 12 (1,0)	0,29 [0,12;0,67] 0,31 [0,13;0,72]

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Sulfonylharnstoff N' / n (%)	Komparator N' / n (%)	Odds Ratio KI
Selvin et al., 2008	Gesamt: 4255		0,90 [0,70;1,15]
Rao et al., 2008	Bei der Extraktion der Ergebnisse fielen Diskrepanzen zwischen den berechneten Effektschätzer und den berichteten Ereignis- und Patientenzahlen auf. Aufgrund dessen wird diese Studie hier nicht weiter berücksichtigt.		

Lediglich 10 (0,3%) Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, sind während der Durchführung der acht Studien verstorben; dagegen sind 12 (1,0%) Patienten in der Komparator-Gruppe verstorben. Beide Effektschätzer zeigen einen signifikanten Vorteil von Saxagliptin.

Tabelle 4-92: Indirekter Vergleich für „Gesamtmortalität“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Komparator	OR [95%-KI] Sulfonylharnstoff vs. Komparator	Indirekter Vergleich OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff
0,31 [0,13;0,72]	0,90 [0,70;1,15]	0,34 [0,14;0,83]

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs aus den beiden Studien Frederich et al. und Selvin et al. für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ist statistisch signifikant. Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung verstarben als unter der

Sulfonylharnstoff-Behandlung. Allerdings ist das Ergebniss aufgrund hohen Verzerrungspotenzials nur als hypothesengenerierend zu verstehen.

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 4.3.1.3.1.4.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen durchgeführt.

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.

Frederich et al., 2010:

Die Analyse von Frederich et al. liefert Ergebnisse zu kardio-und zerebrovaskulären Sicherheitsprophyl von Saxagliptin. Kardio-/zerebrovaskuläre und schwerwiegenden kardio-/zerebrovaskuläre Ereignissen wurden über acht RCT mit Saxagliptin gepoolt ausgewertet. Dadurch erhält man Ergebnisse für eine hohe Anzahl von Patienten: 3356 Patienten wurden mit Saxagliptin behandelt und 1251 Patienten wurden mit einem Komparator (Metformin, auftitriertem Glibenclamid, Placebo) behandelt. Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen war selten und es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden (HR [95%-KI]: 0,59 [0,35;1,00]). Auch das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (definiert als Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, MACE) war mit 23 (0,7%) Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 18 (1,4%) bei den mit den Komparatoren (Metformin, auftitriertem Glibenclamid, Placebo) behandelten Patienten sehr selten, es bestand jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (HR [95%-KI]: 0,44 [0,24;0,82]). Das Ereignis „kardiovaskulärer Tod“ trat lediglich bei 7 (0,2%) der mit Saxagliptin behandelten Patienten jedoch bei 10 (0,8%) der mit den Komparatoren behandelten Patienten auf, was einen statistisch signifikanten Unterschied darstellt (Cox RR [95%-KI]: 0,24 [0,09;0,63]). In der für Komboglyze zugelassenen Saxagliptin-Dosis (5 mg) verstarben ebenfalls 0,2% (2 von 1269) Patienten aus kardiovaskulären Gründen.

Auch im Hinblick auf die Gesamtmortalität konnte ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden. In der Saxagliptin-Gruppe verstarben 10 (0,3%) Patienten, wohingegen 12 (1,0%) Patienten in der Vergleichsgruppe starben (Cox RR [95%-KI]: 0,29 [0,12;0,67]).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin im Gegensatz zu den anderen Komparatoren (Placebo, Metformin, auftitriertem Glibenclamid) keinen kardiovaskulären Schaden bewirkt und deuten gleichzeitig für die Endpunkte „Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse“, „Kardiovaskuläre Mortalität“ und „Gesamtmortalität“ auf einen potenziellen Vorteil von Saxagliptin hin.

Indirekter Vergleich Saxagliptin gegen Sulfonylharnstoffe

Für die Endpunkte „Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Kardiovaskulärer Tod“ und „Gesamtmortalität“ konnte jeweils ein indirekter Vergleich zwischen der Behandlung mit Saxagliptin und den Sulfonylharnstoffen gemacht werden. In Bezug auf den kardiovaskulären Tod und die Gesamtmortalität konnten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten von Saxagliptin beobachtet werden (OR [95%-KI] 0,28 [0,10;0,77] / 0,34 [0,14;0,83]). Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung verstarben als unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. Allerdings ist das Ergebniss aufgrund hohen Verzerrungspotenzials nur als hypothesengenerierend zu verstehen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens liegen direkt vergleichende RCT vor. Für alle RCT ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Surrogatparameter fanden hingegen keine Berücksichtigung. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Für den Vergleich gegen Placebo (Nachweis des medizinischen Nutzens) lagen zwei RCT vor, welche metaanalysiert wurden. Aus den Resultaten lassen sich daher im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse Belege für einen Nutzen bzw. einen Schaden ableiten (Evidenzstufe 1a).

Aus den Nachweisen für den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich Hinweise ableiten da nur eine RCT vorlag (Evidenzstufe 1b). Die Studienqualität

war hoch und das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingeschätzt.

Die Aussagekraft der Nachweise für einen Nutzen und Zusatznutzen ist daher unter Berücksichtigung der Aspekte Studienqualität, Validität der herangezogenen Endpunkte, sowie der Evidenzstufe 1a bzw. 1b als sehr hoch einzuschätzen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde zusätzlich überprüft, ob aufgrund des Verwendens eines in Deutschland nicht zugelassenen Sulfonylharnstoffs in der multinationalen, multizentrischen Studie D1680C00001 (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid) eine Minderung der Aussagekraft der Nachweise wahrscheinlich ist. Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche nach Studien durchgeführt, die den Nutzen von Glipizid gegenüber den in Deutschland gebräuchlichen Sulfonylharnstoffen Glimepirid und/oder Glibenclamid vergleichen. Eine Zusammenfassung der Resultate ergab keinen Hinweis dafür, dass die Verwendung von Glipizid als Sulfonylharnstoff den Vergleich verzerrt, insbesondere nicht zugunsten von Komboglyze (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Daher ist die Aussagekraft durch die Verwendung von Glipizid nicht herabgesetzt.

Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass für alle zugelassenen DPP-4-Inhibitoren nachgewiesen werden konnte, dass sie geringere Hypoglykämieraten verursachen und gewichtsneutral sind (AkdÄ, 2009; G-BA, 2010b). Damit liegt für die Endpunkte „Hypoglykämien“ und „Gewichtsveränderung“ ein Klasseneffekt der DPP-4-Inhibitoren vor, wodurch die Ergebnissicherheit untermauert ist.

Zur Erfüllung der Anforderungen an ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß G-BA und IQWiG-Vorgaben sind im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Post-hoc-Analysen durchgeführt worden.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG, 2011). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-) Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inkl. Angabe von 95% Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten, ohne dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. Auch wurden post hoc statistische Tests unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten / bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Die unter 4.3 präsentierten Metaanalysen wurden zusätzlich zu den Daten der direkt vergleichenden RCT aufgenommen, um Annäherung zum kardiovaskulären Profil von Saxagliptin zu gewinnen.

Die Metaanalyse von Frederich ist in sich schlüssig und konsistent, da sie ausschließlich RCT des gleichen Entwicklungsprogramms analysierte, die alle eine über das Programm hinweg standardisierte und vergleichbare Methodik der Studienplanung, -durchführung und -auswertung aufweisen. Daraus gewonnenen Aussagen lassen aber keine Belege oder Hinweise sondern nur Anhaltspunkte zur kardiovaskulären Sicherheit zu, da in den einzelnen Studien die „CV Ereignisse“ nicht als Studienendpunkte definiert wurden und die Anzahl der Ereignisse trotz Metaanalyse insgesamt sehr klein war.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Fragestellung dieses Nutzendossiers betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung zugelassen, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit 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 (AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb, 2012).

Für Patienten, die ihren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrollieren können, empfehlen die evidenzbasierten Therapieleitlinien die Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen OAD bzw. OAD+GLP-1-Agonisten als Zweitlinientherapie. Als OAD werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Glitazone, Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide), jeweils in Kombination mit Metformin, genannt (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Einige dieser Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe und Glinide) bewirken eine Gewichtszunahme und das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien (AkdÄ, 2009). Glitazone sind aufgrund eines erhöhten Risikos für Frakturen und kardiovaskuläre Ereignisse in Deutschland nicht mehr zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig (G-BA, 2010a). Alpha-Glukosidasehemmer rufen aufgrund ihrer Wirkungsweise gastrointestinale Nebenwirkungen hervor, die beim Patienten zu einer verminderten Therapie-Adhärenz führen können und spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (AkdÄ, 2009) (Mengel K., 2011). Schließlich ist die Kombination von Sulfonylharnstoff und Metformin wegen des unklaren Sicherheitsrisikos bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte kritisch zu sehen (AkdÄ, 2009).

Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetiker, die bei unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin-Monotherapie als Add-on-Therapie zu Metformin den Blutzucker effektiv senken können, ohne die genannten Nachteile aufzuweisen.

Eine solche Behandlungsoption stellt Saxagliptin dar, ein Wirkstoff aus der Klasse der DPP-4-Inhibitoren, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 und Glucose-dependent insulintropic polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren die Insulinsekretion glukoseabhängig und hemmen die Glukagonsekretion. Saxagliptin senkt so den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration.

Komboglyze ist eine Fixkombination aus Metforminhydrochlorid IR und Saxagliptin. Metformin hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität (höhere periphere Glukoseaufnahme und –verwertung). Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Saxagliptin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zur Metformin-Monotherapie führen (DeFronzo et al., 2009; EMA, 2011). In Bioäquivalenzstudien wurde gezeigt, dass die Fixkombination aus Metformin IR und Saxagliptin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (EMA, 2011).

Im Dossier betrachtete patientenrelevante Endpunkte sind das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, unerwünschte Ereignisse sowie die kardiovaskulären 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 (<6,5% bzw. <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ hinzugezogen. Für die Beurteilung der Hypoglykämieraten muss das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c-Wert) bekannt sein und gemeinsam betrachtet werden, um beurteilen zu können, ob geringere Hypoglykämieraten nicht möglicherweise lediglich auf eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zurückzuführen sind.

Die in der folgenden Beschreibung des Nutzens und des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation umfasst diejenigen Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin in der für Komboglyze möglichen Tagesdosis von ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurden.

Nutzen von Komboglyze im Vergleich zu Placebo

Obwohl der Schwerpunkt dieses Abschnitts auf der Beschreibung des Zusatznutzens liegt, soll zunächst der Nutzen von Komboglyze in der Zielpopulation dargestellt werden.

Komboglyze wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien zu Metformin+Saxagliptin prä-definierten primären Endpunkte bestätigt (EMA, 2011). Im vorliegenden Dossier erfolgte die Darstellung des medizinischen Nutzens von Komboglyze gegenüber Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte. Darüber hinaus wurde auch noch eine weitere, für die europäische Zulassung nicht relevante Studie (D1680C00006) zur Erweiterung der Evidenz hinzugezogen.

Die Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Komboglyze in diesem Dossier basieren auf einer Meta-Analyse von zwei verfügbaren RCT der Phase III, die mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt wurden (Abschnitt 4.3.1).

Eine optimierte Blutzuckerkontrolle (und damit die HbA1c-Einstellung) wird von der DDG empfohlen (Zielvorgabe HbA1c <6,5%, sofern dies ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen erreicht werden kann). Kann dieser Zielwert unter Monotherapie mit einem OAD nicht erreicht werden, wird die Kombinationstherapie mit einem anderen OAD bzw. einem GLP-1-Agonisten empfohlen (Matthaei et al., 2009). Der aktuelle Entwurf der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes empfiehlt einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar. In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), einer großen klinischen Studie, 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). Dabei verringert sich bei einer Senkung des HbA1c um 1% das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37% und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16%. Auch die Gesamtsterblichkeit wurde reduziert. Auch in der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)-Studie bewirkte die intensiviertere antihyperglykämische Therapie eine

signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression der Nephropathie und des kombinierten Endpunktes „mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen“ (Patel et al., 2008). Eine optimierte Blutzuckerkontrolle soll allerdings unter Vermeidung der Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie, insbesondere Hypoglykämien, erreicht werden.

Für das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) zeigen die beiden Einzelstudien nach 24 Wochen einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -0,76 [-1,11;-0,40]). Dieser bestand in der Studie CV181014 auch noch nach 154 Wochen (MWD [95%-KI]: -0,78 [-1,07;-0,48]). Auch für die Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zeigte sich in der Studie CV181014 nach 24 Wochen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie war in beiden Behandlungsgruppen (Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo) ähnlich und sehr gering. Selbst nach 206-wöchiger Behandlung mit Metformin+Saxagliptin bestand in der Studie CV181014 kein Unterschied zu den mit Metformin+Placebo behandelten Patienten (OR [95%-KI]: 0,69 [0,27;1,75] für patientenberichtete Hypoglykämien, OR [95%-KI]: 1,77 [0,16;19,85] für bestätigte Hypoglykämien).

Darüber hinaus zeigt das Ergebnis der Meta-Analyse (CV181014 und D1680C00006 nach 24 Wochen) für die Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% bzw. unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht hatten, einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 2,60 [1,10;6,14] bzw. 5,10 [1,42;18,27]).

Patienten, deren Blutzucker mit Metformin nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können mit Hilfe von Metformin+Saxagliptin somit effektiv und sicher weiter behandelt werden, da eine weitere Blutzuckersenkung ohne eine statistisch signifikante Erhöhung der Hypoglykämien erzielt werden kann.

Hinsichtlich der Gewichtsveränderung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden. In beiden Behandlungsgruppen konnte eine leichte Gewichtsabnahme verzeichnet werden. Die Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, nahmen innerhalb der 24 Wochen um 0,9 kg bzw. 0,99 kg ab. Die Patienten mit Metformin+Placebo nahmen um 0,6 kg bzw. 1,13 kg ab.

Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse gab es weder für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, noch für die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede (OR [95%-KI] der Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: 1,17 [0,58;2,38]). Auch für die Anzahl der kardialen Ereignisse war kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu sehen. Allgemein ist das Auftreten dieser Ereignisse sehr selten.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht in der Studie CV181014. Bei dieser Studie wurde zu beiden Zeitpunkten eine signifikante Interaktion beobachtet. Hierbei zeigte sich bei den Frauen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Metformin+Placebo-Behandlung kein signifikantes Ergebnis, wohingegen die Männer nach 24 Wochen ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Metformin+Saxagliptin hatten.

Weiterhin gab es für keinen der betrachteten Endpunkte einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Placebo durch die Faktoren Alter oder Geschlecht.

Weiterhin wurde das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen detailliert betrachtet. Die Anzahl der im Rahmen der Sicherheitsevaluation aufgetretenen kardialen Ereignisse war in beiden Gruppen sehr gering und ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Um die Aussagekraft für die kardiale Morbidität und Mortalität sowie zur Gesamtmortalität zu erhöhen, wurden zusätzlich die Ergebnisse einer Meta-Analyse von AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb betrachtet (Frederich et al., 2010). Die Ergebnisse dieser Analyse, die speziell dafür ausgerichtet war, die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin (2,5; 5; 10 mg) zu bewerten, zeigen, dass Saxagliptin im Vergleich zur Komparator-Behandlung (Metformin, Placebo, auftitriertes Glibenclamid) keinen kardiovaskulären Schaden bewirkt. Beim Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden. Für Metformin war in mehreren Studien schon früher gezeigt worden, dass es die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen nicht erhöht (UK Prospective Study Group, 1998a).

Die Daten dieser Analyse deuten gleichzeitig für die Endpunkte „Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse“ (HR [95%-KI]: 0,44 [0,24;0,82]), „Kardiovaskulärer Tod“ (OR [95%-KI]: 0,26 [0,10;0,68]) und „Gesamtmortalität“ (OR [95%-KI]: 0,31 [0,13;0,72]) auf einen Vorteil von Saxagliptin hin. Bei diesen Endpunkten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Saxagliptin. Somit ergibt sich ein erster Anhaltspunkt dafür, dass Saxagliptin im Hinblick auf Kardio- und zerebrovaskuläre Endpunkte sicher ist. Ergebnisse aus Langzeitstudien, in denen die Beeinflussung klinischer Endpunkte - wie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität - untersucht werden, liegen derzeit für Saxagliptin noch nicht vor. In Mai 2010 wurde eine große, internationale randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie namens SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – TIMI 53) initiiert, welche die Beeinflussung kardio- bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität unter einer Saxagliptintherapie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Jahr 2013 erwartet. Die Studie wird geleitet von der TIMI Gruppe und dem Hadassah University Medical Center. Beide sind unabhängige akademische Forschungsorganisationen. In die SAVOR Studie werden 16.500 Patienten aufgenommen mit T2D und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz.

Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, excl. GLP1-Analoga und anderer DPP4-Inhibitoren) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (CV Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Beim Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte konfirmatorisch getestet. Das sind ein weiterer kombinierter Endpunkt (CV Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einer instabiler Angina oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben (Scirica et al., 2011).

Aus den Ergebnissen zum Nutzen ergibt sich, dass die Addition von Komboglyze zur Metformintherapie bei Patienten, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann, eine wirksame und sichere Therapiemöglichkeit darstellt.

Beschreibung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf einer direkt vergleichenden RCT mit der freien Kombination der Wirkstoffe Metformin+Saxagliptin gegen die Kombination des Sulfonylharnstoffs Glipizid mit Metformin in der Zielpopulation. Für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtmortalität wurde in Abschnitt 4.3.2.3 unterstützend eine Meta-Analyse von BMS/AZ hinzugezogen, welche das Ziel hatte, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung im klinischen Entwicklungsprogramm aus Verträglichkeitsaspekten zu untersuchen.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und des Auftretens von Hypoglykämien

Die Blutzuckerkontrolle ist ein wichtiges Therapieziel bei Typ-2-Diabetikern. Es konnte allerdings in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine intensive Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien zur Folge haben kann (Ismail-Beigi et al., 2010) (Patel et al., 2008) (UK Prospective Study Group, 1998b). Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Niedrige Blutzuckerwerte in der Nacht können Veränderungen im EKG, insbesondere QTc-Veränderungen hervorrufen und zu Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzstörungen führen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Auch bestimmte Berufsgruppen wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren sind speziell hypoglykämiegefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann sogar zum Entzug der Fahrerlaubnis führen (Ehlers, 2011).

Erschwerend kommt hinzu, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur berichtet werden, so dass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird und dieses Problem in der Realität noch größer ist als allgemein bekannt (Inzucchi et al., 2012). Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar.

Die Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c, unterschied sich statistisch nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Beide Behandlungen konnten den HbA1c-Wert effektiv senken. Zwar zeigten sich in der Metformin+Glipizid-Gruppe zu Beginn der Therapie (52 Wochen) signifikant weniger Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe, dieser Unterschied war aber in der Langzeitbehandlung (104 Wochen) nicht mehr vorhanden.

In der direkten Vergleichsstudie von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Glipizid konnte nach 52 sowie nach 104 Wochen jedoch gezeigt werden, dass bei Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien, d. h. symptomatisches Absinken des Blutzuckerwertes ≤ 50 mg/dL (OR [95%-KI], 0,02 [0,00;0,33] nach 52 Wochen und 0,02 [0,00;0,30] nach 104 Wochen), als auch patientenberichtete, d. h. vom Patienten mittels Tagebuch notierte Hypoglykämien (OR [95%-KI]: 0,04 [0,02;0,09] nach 52 Wochen und 0,05 [0,02;0,10] nach 104 Wochen) auftraten als bei den mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten.

Sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen erreichten signifikant mehr Patienten mit einer Metformin+Saxagliptin-Behandlung einen HbA1c-Wert von unter 6,5%, ohne eine Hypoglykämie erfahren zu haben (OR [95%-KI]: 2,06 [1,29;3,29] / 2,09 [1,64;3,07]). Das gleiche gilt für die Erreichung eines HbA1c-Wertes von unter 7% ohne Hypoglykämien (OR [95%-KI]: 1,70 [1,09;2,64] / 2,22 [1,33;3,70]).

Die Vermeidung von Hypoglykämien ist eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Gemessen an dem Ziel, eine adäquate Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung zu erreichen, ergibt sich für Komboglyze ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der freien Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen, der vor allem in der bedeutsamen Vermeidung von Hypoglykämien begründet liegt.

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ-2-Diabetikern wurde in mehreren Studien untersucht (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Vexiau et al., 2008; Pettersson et al., 2011). Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert. Durch die ständige Angst dieser Patienten, eine Hypoglykämie zu erleiden, kann es zu Beeinträchtigungen z. B. beim Autofahren, bei der Freizeitgestaltung und damit im Sozialleben kommen (Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Angst vor einer hypoglykämischen Episode kann so groß sein, dass sie zu verminderter Therapieadhärenz führen kann (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Dazu kommt, dass die Patienten durch

häufigeres Essen versuchen, den Hypoglykämien entgegenzuwirken, was wiederum zur Gewichtszunahme führt. Durch die oben erwähnte bedeutsame Vermeidung der Hypoglykämien kann daher die Lebensqualität der Patienten voraussichtlich deutlich verbessert werden.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Adipositas (Fettleibigkeit), im Besonderen die viszerale/abdominelle Adipositas, ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Freemantle et al., 2008). Adipositas kann zusammen mit Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie zu einer Insulinresistenz (unzureichende Insulinwirksamkeit) führen, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt. Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzsolt et al., 2010). Einige Therapieoptionen haben diesbezüglich günstige Wirkungen, wie die OAD Metformin oder DPP-4-Inhibitoren. Einige andere Wirkstoffklassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe oder Insulin, weshalb Patienten an der Zielgewichtserreichung gehindert werden, was negative Auswirkungen auf die Patientenmotivation haben kann. Das metabolische Syndrom¹³, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich (Perk et al., 2012), welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt (AkdÄ, 2009).

Bezogen auf die Gewichtsveränderung zeigt sich in der direkten Vergleichsstudie mit Glipizid ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -2,6 kg [-3,3,-1,9] nach 52 Wochen und -2,9 kg [-3,7,-2,1] nach 104 Wochen). Die mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten nahmen im Mittel um 1,4 kg (nach 52 Wochen) bzw. 1,6 kg (nach 104 Wochen) ab, während die mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten an Gewicht zunahmen (+1,3 kg zu beiden Zeitpunkten). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ wurde als unerwünschtes Ereignis bewertet. Der Anteil der Patienten, die mehr als 7% an Gewicht zugenommen hatten, war in der Metformin+Glipizid-Gruppe deutlich höher (OR [95%-KI], 0,07 [0,01;0,53] nach 52 Wochen und 0,10 [0,02;0,45] nach 104 Wochen).

Die leichte Gewichtsreduktion von Komboglyze trägt somit zu einer erfolgreichen Diabetestherapie bei. Damit liegt eine bedeutsame Vermeidung der nicht schwerwiegenden Symptome bzw. Nebenwirkungen vor. Durch die bedeutsame Vermeidung relevanter Gewichtszunahmen ($>7\%$) ergibt sich für Komboglyze ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

¹³ Zusammenschluss mehrerer Merkmale bzw. Risikofaktoren wie abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie, Hypertonie, die zur Entstehung des klinischen Krankheitsbildes beitragen (AkdÄ 2009).

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Sowohl die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse als auch das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse waren während der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin und mit Metformin+Glipizid nicht statistisch unterschiedlich.

Für keinen der in der Zusatznutzenbewertung betrachteten Endpunkte gab es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Glipizid durch die Faktoren Alter oder Geschlecht. Daher kann man von einem über alle Gruppen hinweg konstanten Behandlungseffekt von Komboglyze ausgehen.

Betrachtung der kardialen und zerebralen Morbidität und Mortalität

Weiterhin wurde das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen detailliert betrachtet. Die Anzahl der im Rahmen der Sicherheitsevaluation aufgetretenen kardialen Ereignisse war in beiden Gruppen sehr gering und ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Um die Aussagekraft für die kardiale Morbidität und Mortalität sowie zur Gesamtmortalität zu erhöhen, wurden zusätzlich die Ergebnisse einer Meta-Analyse von AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb betrachtet (Frederich et al., 2010). Den Daten der Saxagliptin-Behandlung der Meta-Analyse von Frederich et al. wurden die Daten der Sulfonylharnstoff-Behandlung aus zwei systematischen Reviews gegenübergestellt, die durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert wurden (Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Der indirekte Vergleich dieser Daten zeigt statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ (OR [95%-KI]: 0,28 [0,10;0,77]) und „Gesamtmortalität“ (OR [95%-KI]: 0,34 [0,14;0,83]). Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung verstarben als unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. Da die zwei größten in der Frederich-Analyse eingeschlossenen Studien (CV181014 und CV181039) mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt wurden, kann von einem positiven kardiovaskulärem Profil von Komboglyze® im Vergleich zur Metformin+Sulfonylharnstoff ausgegangen werden.

Bereits seit der Veröffentlichung der UGDP-Studie (Meinert et al., 1970) vor 40 Jahren wird über eine mögliche Kardiotoxizität von Sulfonylharnstoffen diskutiert. Diese Studie belegt eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit für Tolbutamid. Eine kanadische Kohortenstudie bestätigte die Kardiotoxizität der Sulfonylharnstoffe (Simpson et al., 2006). Dabei ergab sich, dass die Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff der ersten Generation oder mit Glibenclamid die Sterblichkeit im Vergleich zu Metformin erhöhte. Eine weitere aktuelle Meta-Analyse fand heraus, dass eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu verschiedenen anderen Komparatoren mit einer signifikant erhöhten Gesamtmortalität sowie kardiovaskulären Mortalität verbunden ist (Forst et al., 2011).

Der in der Literatur beschriebene negative Einfluss der Sulfonylharnstoffe auf kardiovaskuläre Ereignisse kann allein schon durch den Wirkungsmechanismus begründet werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen

mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angewendet werden kann

Wie bereits im G-BA-Beratungsgespräch erwähnt wurde, gibt es Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angewendet werden kann (Brunschier et al., 2011). Das ist darin begründet, dass es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen vermehrt zum Auftreten von Hypoglykämien und zu Gewichtszunahmen kommt (AkdÄ, 2009) (Patel et al., 2008) (Tschöpe et al., 2011) (UK Prospective Study Group, 1998b). Vor allem das häufige Auftreten von Hypoglykämien kann die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen für bestimmte Patienten (z. B. Bus- oder LKW-Fahrer, Patienten, die in großer Höhe oder mit gefährlichen Maschinen arbeiten, allein lebende Senioren, Patienten mit kardiovaskulärer Vorbelastung) ungeeignet machen (AkdÄ, 2009) (National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008) (Tschöpe et al., 2011) (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2 und 3.1.2). Auch eine Gewichtszunahme stellt eine Belastung für die meist adipösen Typ-2-Diabetiker dar, da diese einer erfolgreichen Diabetestherapie, welche eine Gewichtsreduktion vorsieht, im Wege steht.

Die in Abschnitt 4.3.1 genannten Ergebnisse zeigen, dass durch die Behandlung mit Komboglyze eben genau diese Nebenwirkungen signifikant reduziert werden können. Dadurch können diese Patienten dank Komboglyze, auch ohne dass ihnen die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Verfügung steht, noch weiter effektiv behandelt werden, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien umsteigen zu müssen. Der G-BA empfiehlt bei Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko die Behandlung mit Alpha-Glukosidasehemmern oder Gliptinen (G-BA, 2010a). Alpha-Glukosidasehemmer spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen jedoch heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Mengel K., 2011).

Aufgrund der dargestellten Situation sieht Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca bei der Patientenpopulation, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden kann, einen besonderen Zusatznutzen von Komboglyze, welcher mindestens ebenso groß ist wie bei Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden können.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Aus den Ergebnissen dieser Nutzenbewertung ergibt sich mit der Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität) ein Hinweis, dass die Therapie mit Komboglyze einen im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten darstellt.

Die Behandlung mit Komboglyze stellt damit eine wirksame, nachhaltige und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie dar. Sie zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und ein sehr geringes Risiko für die überaus belastenden und potenziell lebensgefährlichen Hypoglykämien. Die Therapie mit Komboglyze trägt zur

Gewichtsabnahme bei und zeigt darüber hinaus auch ein positives Profil für die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität.

Dadurch, dass Komboglyze im Gegensatz zu der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin als eine Tablette verabreicht wird, sinkt möglicherweise die Anzahl der einzunehmenden Tabletten, wodurch der Komfort für die Patienten und möglicherweise auch die Compliance steigt. Die Anwenderfreundlichkeit von Komboglyze ergibt sich zudem daraus, dass die Dosis der enthaltenen Wirkstoffe, im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen, nicht fortlaufend während der Behandlung angepasst werden muss (Ahren, 2011). Für die Dosistitrierung von Sulfonylharnstoffen sind häufige Blut- und Harnzuckermessungen sowie Arztbesuche notwendig, die dem Patienten bei der Einnahme von Komboglyze erspart bleiben.

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 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 18 Jahren und älter, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung sowie der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden	Beträchtlicher Zusatznutzen
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 18 Jahren und älter, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung sowie der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, und für die eine Kombinationsbehandlung aus Metformin mit einem Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist und eine Insulintherapie noch nicht begonnen werden soll.	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.1), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
--	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter Studien durchgeführt.

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.

Grundlage für die Nutzenbewertung sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I sein. Für das zu bewertende Arzneimittel Komboglyze liegen zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens Ergebnisse aus RCT vor. Für die Bewertung des Nutzens wurden die RCT in Form einer Meta-Analyse zusammengefasst und erzeugen damit Ergebnisse höchster Evidenz. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegt eine aktivkontrollierte RCT vor.

Die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ stellen langfristige patientenrelevante Endpunkte dar. Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wurde zwar in den einzelnen RCT von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca im Rahmen der Sicherheitsevaluation untersucht, diese haben jedoch aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und der nur sehr geringen Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen eine geringe Aussagekraft. Eine von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca durchgeführte Analyse stellt Ergebnisse zu diesen Endpunkten zusätzlich gepoolt über acht RCT und anhand einer Meta-Analyse dar. Durch das Poolen der einzelnen RCT erhält man eine deutlich höhere Evidenzstufe, als für die jeweiligen Einzelstudien. Aufgrund der Patientenrelevanz dieser Endpunkte wurden zusätzlich zu den Ergebnissen der Einzelstudien (Kapitel 4.3.1.2) die gepoolten Ergebnisse dieser Analyse in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Ziel dieser Analyse war es, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung zu untersuchen. Zwei der acht Studien wurden mit der freien Kombination aus Metformin+Saxagliptin durchgeführt (Studie CV181014 und Studie CV181039). Alle anderen Studien wurden mit Saxagliptin-Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika durchgeführt. Somit untersucht diese gepoolte Analyse die Sicherheit von Saxagliptin und nicht nur die Kombination von Saxagliptin+Metformin. Diese Analyse

wird als Annäherung an das kardio-bzw. zerebrovaskulären Sicherheitsprofil von Saxagliptin+Metformin im Vergleich zur Sulfonylharnstoff+Metformin genutzt.

Zur Zeit läuft eine große randomisierte klinische Vergleichsstudie namens SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – TIMI 53 - NCT01107886). In die Studie werden 16.500 Patienten mit einem Typ 2 Diabetes und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz aufgenommen. Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, excl. GLP1-Analoga und anderer DPP4-Inhibitoren) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Beim Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte confirmatorisch getestet. Das sind ein erweiterter kombinierter Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einer instabiler Angina oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der SAVOR Studie (NCT01107886) werden im Jahr 2013 erwartet. Mit Hilfe dieser Studie werden robuste Daten für das kardio- bzw. zerebrovaskulären Profil von Saxagliptin vorliegen.

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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

¹⁴ Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) 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.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ 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 Datenquellen auf.

Studie	Titel	Datenquelle
D1680C00001	<i>A 52-Week International, Multi-center, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone</i>	(AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011)
D1680C00006 (CV181064)	<i>A 24-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy in Addition to Diet and Exercise</i>	(AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2010)
CV181014	<i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy</i>	(Bristol-Myers Squibb, 2007)
Frederich et al., 2010	<i>A Systematic Assessment of Cardiovascular Outcomes in the Saxagliptin Drug Development Program for Type 2 Diabetes</i>	(Frederich et al., 2010)
Selvin et al., 2008	<i>Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review</i>	(Selvin et al., 2008)
Rao et al., 2008	<i>Is the Combination of Sulfonylureas and Metformin Associated with an Increased Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality? A Meta-Analysis of Observational Studies</i>	(Rao et al., 2008)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Ahren, B. 2011. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes? *Current diabetes reports*, 11, 83-90.
- [2] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [3] AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb. 2012. Fachinformation Komboglyze, Stand 02/2012.
- [4] AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. 2010. A 24-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin in adult

- patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy in addition to diet and exercise.
- [5] AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. 2011. A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulfonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone.
 - [6] Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*, 64, 1121-9.
 - [7] Bristol-Myers Squibb. 2007. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin (BMS-477188) in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin alone.
 - [8] 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.
 - [9] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. 1.0. Konsultationsfassung.
 - [10] ClinicalTrials.gov. 2012a. *Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00121667> [Aufgerufen am 12.9.2012].
 - [11] ClinicalTrials.gov. 2012b. *Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00661362> [Aufgerufen am 12.9.2012].
 - [12] ClinicalTrials.gov. 2012c. *Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01606007> [Aufgerufen am 12.9.2012].
 - [13] ClinicalTrials.gov. 2012d. *Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320> [Aufgerufen am 12.9.2012].
 - [14] ClinicalTrials.gov. 2012e. *Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications (SAVOR- TIMI 53)* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01107886> [Aufgerufen am 5.10.2012].
 - [15] ClinicalTrials.gov. 2012f. *Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01527747> [Aufgerufen am 5.10.2012].
 - [16] ClinicalTrials.gov. 2012g. *Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin (GENERATION)* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006603> [Aufgerufen am 13.11.2012].
 - [17] ClinicalTrials.gov. 2012h. *52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00575588> [Aufgerufen am 12.9.2012].

- [18] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 21, 1477-83.
- [19] DeFronzo, R. A., Hissa, M. N., Garber, A. J., et al. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*, 32, 1649-55.
- [20] Ehlers, P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *kliniker*, 40 (6+7), 296-299.
- [21] EMA. 2011. EPAR Komboglyze.
- [22] FDA 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).
- [23] Forst, T., Moeser, G. & Haupt, A. 2011 Association of Sulfonylurea with Overall and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis.
- [24] Frederich, R., Alexander, J. H., Fiedorek, F. T., et al. 2010. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgraduate medicine*, 122, 16-27.
- [25] 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.
- [26] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [27] G-BA. 2010a. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- [28] G-BA 2010b. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. 1-13.
- [29] Glenny, A. M., Altman, D. G., Song, F., et al. 2005. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 9, 1-134, iii-iv.
- [30] Göke, B., Gallwitz, B., Eriksson, J., et al. 2010. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *International journal of clinical practice*, 64, 1619-31.
- [31] Hader, C., Beischer, W., Braun, A., et al. 2004. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel*, 13, 31-56.
- [32] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [33] Higgins, J. P. & Green, S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. , The Cochrane Collaboration.
- [34] ICTRP Search Portal. 2012a. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-477118 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00121667> [Aufgerufen am 12.9.2012].

- [35] ICTRP Search Portal. 2012b. *Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017358-10-HU> [Aufgerufen am 5.10.2012].
- [36] 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.
- [37] IQWiG 2009a. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0.
- [38] IQWiG. 2009b. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2
- [39] IQWiG. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
- [40] 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.
- [41] Kerner, W. & Brückel, J. 2011. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 10/20011* [Online]. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/PL_DD2011_Def_Klass_u_Diagnostik_des_DM.pdf.
- [42] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 6, 197-202.
- [43] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [44] Meinert, C. L., Knatterud, G. L., Prout, T. E., et al. 1970. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*, 19, Suppl:789-830.
- [45] Mengel K. 2011. Antidiabetika. In: SCHWABE U., P. D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011*. Springer.
- [46] National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008. Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update).
- [47] NICE 2009. The management of type 2 diabetes. London.
- [48] 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.
- [49] Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., et al. 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*.

- [50] Pettersson, B., Rosenqvist, U., Deleskog, A., et al. 2011. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes research and clinical practice*, 92, 19-25.
- [51] 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.
- [52] Rao, A. D., Kuhadiya, N., Reynolds, K., et al. 2008. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes care*, 31, 1672-8.
- [53] 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.
- [54] Selvin, E., Bolen, S., Yeh, H. C., et al. 2008. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Archives of internal medicine*, 168, 2070-80.
- [55] Simpson, S. H., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., et al. 2006. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Cmaj*, 174, 169-74.
- [56] 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.
- [57] Tschöpe, D., Bramlage, P., Binz, C., et al. 2011. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients--an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovascular diabetology*, 10, 66.
- [58] UK Prospective Study Group 1998a. 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.
- [59] UK Prospective Study Group 1998b. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 837-53.
- [60] Vexiau, P., Mavros, P., Krishnarajah, G., et al. 2008. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes, obesity & metabolism*, 10 Suppl 1, 16-24.
- [61] Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie.
- [62] 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.
- [63] Yang, W., Pan, C. Y., Tou, C., et al. 2011. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 94, 217-224.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – 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

¹⁸ 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.

Suchstrategien zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-95, Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97 dargestellt. Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Relevante Studien aus dieser systematischen Literaturrecherche bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von BMS/AZ durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Saxagliptin im Abschnitt 4.4.2 ab. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-95: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 3. September 2012

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	03.09.2012
Zeitsegment	1947 bis 2012 Woche 36
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI).

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	25943929
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	491472
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN- DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS,NON INSULIN DEPENDENT")	360944
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	105343
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4295
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	491688
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	749
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	720

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	7 OR 8	749
10	6 AND 9	680
11	random?/(Ti;Ab)	667660
12	double-blind?/(Ti;Ab)	124067
13	placebo?/(Ti;Ab;Ct) OR CT=placebo?	276578
14	11 OR 12 OR 13	861174
15	10 AND 14	305
16	(15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	300
17	DT=Review	1812936
18	16 NOT 17	112
19	18 NOT SU=Medline	110

Tabelle 4-96: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 3. September 2012

Datenbankname	Medline Direct
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	03.09.2012
Zeitsegment	1950 bis 2012 Woche 36
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22076762
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	316469
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	152234
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	73129
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4184
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	316943
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	181
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	12
9	7 OR 8	181
10	6 AND 9	147
11	DT=Randomized controlled trial	329604
12	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized?	389410
13	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?	156637
14	11 OR 12 OR 13	615075
15	10 AND 14	62

#	Suchbegriffe	Ergebnis
16	(15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	62

Tabelle 4-97: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 3. September 2012

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	03.09.2012
Zeitsegment	CCTR93: 1948 bis 2012 Woche 36
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	672127
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	15822
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETESMELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	8742
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	6735
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	362
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	15906
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	22
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	1
9	7 OR 8	22
10	6 AND 9	18
11	(10) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	18

Suchstrategie zu der Suche nach systematischen Reviews zur kardialen und zerebralen Morbidität und Mortalität für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es wurde eine gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-98, Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 dargestellt. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-98: DIMDI Suchstrategie Cochrane von 1946 bis heute: am 7. September 2012

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	07.09.2012
Zeitsegment	CCTR93: 1948 bis 2012 Woche 36
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	49291
2	FT=diabetes mellitus OR (CT D "diabetes mellitus" OR UT="diabetes mellitus" OR IT="diabetes mellitus" OR SH="diabetes mellitus")	1808
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	995
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	677
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	7
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	1808
7	(FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")) OR (CTG D "Saxagliptin" OR UTG="Saxagliptin" OR ITG="Saxagliptin" OR SHG="Saxagliptin")	5
8	(FT=Onglyza OR (CT D "onglyza" OR UT="onglyza" OR IT="onglyza" OR SH="onglyza")) OR (CTG D "onglyza" OR UTG="onglyza" OR ITG="onglyza" OR SHG="onglyza")	0
9	7 OR 8	5

#	Suchbegriffe	Ergebnis
10	FT=sulfonylurea OR (CT D "sulfonylurea" OR UT="sulfonylurea" OR IT="sulfonylurea" OR SH="sulfonylurea")	48
11	FT=sulphonylurea OR (CT D "sulphonylurea" OR UT="sulphonylurea" OR IT="sulphonylurea" OR SH="sulphonylurea")	38
12	(FT=sulfonylharnstoff OR (CT D "sulfonylharnstoff" OR UT="sulfonylharnstoff" OR IT="sulfonylharnstoff" OR SH="sulfonylharnstoff")) OR (CTG D "sulfonylharnstoff" OR UTG="sulfonylharnstoff" OR ITG="sulfonylharnstoff" OR SHG="sulfonylharnstoff")	0
13	(FT=sulphonylharnstoff OR (CT D "sulphonylharnstoff" OR UT="sulphonylharnstoff" OR IT="sulphonylharnstoff" OR SH="sulphonylharnstoff")) OR (CTG D "sulphonylharnstoff" OR UTG="sulphonylharnstoff" OR ITG="sulphonylharnstoff" OR SHG="sulphonylharnstoff")	0
14	CT=("SULFONYLUREA COMPOUNDS"; "SULFONYLUREA CPDS")	33
15	(FT=Glibenclamid? OR (CT D "Glibenclamid"? OR UT="Glibenclamid"? OR IT="Glibenclamid"? OR SH="Glibenclamid"?)) OR (CTG D "Glibenclamid"? OR UTG="Glibenclamid"? OR ITG="Glibenclamid"? OR SHG="Glibenclamid"?)	27
16	(FT=Glyburid? OR (CT D "Glyburid"? OR UT="Glyburid"? OR IT="Glyburid"? OR SH="Glyburid"?)) OR (CTG D "Glyburid"? OR UTG="Glyburid"? OR ITG="Glyburid"? OR SHG="Glyburid"?)	25
17	(FT=Glipizid? OR (CT D "Glipizid"? OR UT="Glipizid"? OR IT="Glipizid"? OR SH="Glipizid"?)) OR (CTG D "Glipizid"? OR UTG="Glipizid"? OR ITG="Glipizid"? OR SHG="Glipizid"?)	19
18	(FT=Glimepirid? OR (CT D "Glimepirid"? OR UT="Glimepirid"? OR IT="Glimepirid"? OR SH="Glimepirid"?)) OR (CTG D "Glimepirid"? OR UTG="Glimepirid"? OR ITG="Glimepirid"? OR SHG="Glimepirid"?)	27
19	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	124
20	6 AND 9	5
21	6 AND 19	120

Tabelle 4-99: DIMDI Suchstrategie MEDLINE von 1946 bis heute: am 7. September 2012

Datenbankname	Medline Direct
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	07.09.2012
Zeitsegment	1950 bis 2012 Woche 36
Suchfilter	Filter für systematische Reviews nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22089050
2	(FT=diabetes mellitus OR (CT D "diabetes mellitus" OR UT="diabetes mellitus" OR IT="diabetes mellitus" OR SH="diabetes mellitus")) OR (CTG D "diabetes mellitus" OR UTG="diabetes mellitus" OR ITG="diabetes mellitus" OR SHG="diabetes mellitus"))	316652
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	152309
4	(FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")) OR (CTG D "NIDDM" OR UTG="NIDDM" OR ITG="NIDDM" OR SHG="NIDDM"))	73180
5	(FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")) OR (CTG D "T2DM" OR UTG="T2DM" OR ITG="T2DM" OR SHG="T2DM"))	4195
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	317123
7	(FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")) OR (CTG D "Saxagliptin" OR UTG="Saxagliptin" OR ITG="Saxagliptin" OR SHG="Saxagliptin"))	182
8	(FT=onglyza OR (CT D "onglyza" OR UT="onglyza" OR IT="onglyza" OR SH="onglyza")) OR (CTG D "onglyza" OR UTG="onglyza" OR ITG="onglyza" OR SHG="onglyza"))	13
9	7 OR 8	182
10	(FT=sulfonylurea OR (CT D "sulfonylurea" OR UT="sulfonylurea"	7135

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	OR IT="sulfonylurea" OR SH="sulfonylurea")) OR (CTG D "sulfonylurea" OR UTG="sulfonylurea" OR ITG="sulfonylurea" OR SHG="sulfonylurea"))	
11	(FT=sulphonylurea OR (CT D "sulphonylurea" OR UT="sulphonylurea" OR IT="sulphonylurea" OR SH="sulphonylurea")) OR (CTG D "sulphonylurea" OR UTG="sulphonylurea" OR ITG="sulphonylurea" OR SHG="sulphonylurea"))	1299
12	(FT=sulphonylharnstoff OR (CT D "sulphonylharnstoff" OR UT="sulphonylharnstoff" OR IT="sulphonylharnstoff" OR SH="sulphonylharnstoff")) OR (CTG D "sulphonylharnstoff" OR UTG="sulphonylharnstoff" OR ITG="sulphonylharnstoff" OR SHG="sulphonylharnstoff"))	0
13	(FT=sulfonylharnstoff OR (CT D "sulfonylharnstoff" OR UT="sulfonylharnstoff" OR IT="sulfonylharnstoff" OR SH="sulfonylharnstoff")) OR (CTG D "sulfonylharnstoff" OR UTG="sulfonylharnstoff" OR ITG="sulfonylharnstoff" OR SHG="sulfonylharnstoff"))	45
14	(FT=sulfonylharnstoffe OR (CT D "sulfonylharnstoffe" OR UT="sulfonylharnstoffe" OR IT="sulfonylharnstoffe" OR SH="sulfonylharnstoffe")) OR (CTG D "sulfonylharnstoffe" OR UTG="sulfonylharnstoffe" OR ITG="sulfonylharnstoffe" OR SHG="sulfonylharnstoffe"))	30
15	CT=("SULFONYLUREA COMPOUNDS"; "SULFONYLUREA CPDS")	4288
16	(FT=Glibenclamid? OR (CT D "Glibenclamid"? OR UT="Glibenclamid"? OR IT="Glibenclamid"? OR SH="Glibenclamid"?)) OR (CTG D "Glibenclamid"? OR UTG="Glibenclamid"? OR ITG="Glibenclamid"? OR SHG="Glibenclamid"?))	8280
17	(FT=Glyburid? OR (CT D "Glyburid"? OR UT="Glyburid"? OR IT="Glyburid"? OR SH="Glyburid"?)) OR (CTG D "Glyburid"? OR UTG="Glyburid"? OR ITG="Glyburid"? OR SHG="Glyburid"?))	5758
18	(FT=Glipizid? OR (CT D "Glipizid"? OR UT="Glipizid"? OR IT="Glipizid"? OR SH="Glipizid"?)) OR (CTG D "Glipizid"? OR UTG="Glipizid"? OR ITG="Glipizid"? OR SHG="Glipizid"?))	903
19	(FT=Glimepirid? OR (CT D "Glimepirid"? OR UT="Glimepirid"? OR IT="Glimepirid"? OR SH="Glimepirid"?)) OR (CTG D "Glimepirid"? OR UTG="Glimepirid"? OR ITG="Glimepirid"? OR SHG="Glimepirid"?))	768

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	SHG="Glimepirid"?)	
20	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	14999
21	6 AND 20	6060
22	6 AND 9	148
23	DT=meta analysis	0
24	Meta analysis/(Ti;Ab;Ct;Te) OR CT=meta analysis?	45651
25	DT=Review	1704539
26	Search?/(Ti;Ab)	202493
27	DT=meta-analysis	34291
28	24 OR 25 OR 26 OR 27	1869081
29	22 AND 28	81
30	21 and 28	1104
31	FT=Clinical Stud? OR (CT D "Clinical Stud"? OR UT="Clinical Stud"? OR IT="Clinical Stud"? OR SH="Clinical Stud"?)	89976
32	FT=Clinical Trial? OR (CT D "Clinical Trial"? OR UT="Clinical Trial"? OR IT="Clinical Trial"? OR SH="Clinical Trial"?)	789408
33	31 OR 32	857536
34	30 AND 33	321
35	29 AND 33	49

Tabelle 4-100: DIMDI Suchstrategie Embase von 1946 bis heute: am 7. September 2012

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	07.09.2012
Zeitsegment	1947 bis 2012 Woche 36
Suchfilter	Filter für systematische Reviews nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	25959502
2	FT=diabetes mellitus OR (CT D "diabetes mellitus" OR UT="diabetes mellitus" OR IT="diabetes mellitus" OR SH="diabetes mellitus")	491916
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS,NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES TYPE 2"; "DIABETES TYPE II")	361296
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	105482
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4311
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	492132
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	752
8	FT=onglyza OR (CT D "onglyza" OR UT="onglyza" OR IT="onglyza" OR SH="onglyza")	723
9	7 OR 8	752
10	FT=sulfonylurea OR (CT D "sulfonylurea" OR UT="sulfonylurea" OR IT="sulfonylurea" OR SH="sulfonylurea")	17319
11	FT=sulphonylurea OR (CT D "sulphonylurea" OR UT="sulphonylurea" OR IT="sulphonylurea" OR SH="sulphonylurea")	8879
12	FT=sulfonylharnstoff OR (CT D "sulfonylharnstoff" OR UT="sulfonylharnstoff" OR IT="sulfonylharnstoff" OR SH="sulfonylharnstoff")	88
13	FT=sulphonylharnstoff OR (CT D "sulphonylharnstoff" OR UT="sulphonylharnstoff" OR IT="sulphonylharnstoff" OR SH="sulphonylharnstoff")	0
14	FT=sulfonylharnstoffe OR (CT D "sulfonylharnstoffe" OR UT="sulfonylharnstoffe" OR IT="sulfonylharnstoffe" OR SH="sulfonylharnstoffe")	46
15	FT=Glibenclamid? OR (CT D "Glibenclamid"? OR UT="Glibenclamid"? OR IT="Glibenclamid"? OR SH="Glibenclamid"?)	18714
16	FT=Glyburid? OR (CT D "Glyburid"? OR UT="Glyburid"? OR IT="Glyburid"? OR SH="Glyburid"?)	18032

#	Suchbegriffe	Ergebnis
17	FT=Glipizid? OR (CT D "Glipizid"? OR UT="Glipizid"? OR IT="Glipizid"? OR SH="Glipizid"?)	4229
18	FT=Glimepirid? OR (CT D "Glimepirid"? OR UT="Glimepirid"? OR IT="Glimepirid"? OR SH="Glimepirid"?)	3630
19	CT=("SULFONYLUREA"; "SULFONYLUREA COMPOUNDS")	14946
20	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	34162
21	6 AND 20	20022
22	6 AND 9	682
23	Meta analysis?/(Ti;Ab;Ct;Te) OR CT=meta analysis?	76030
24	Search?/(Ti;Ab)	223696
25	DT=Review	1814488
26	23 OR 24 OR 25	2008288
27	22 AND 26	400
28	FT=Clinical Trial? OR (CT D "Clinical Trial"? OR UT="Clinical Trial"? OR IT="Clinical Trial"? OR SH="Clinical Trial"?)	1259800
29	FT=Clinical Stud? OR (CT D "Clinical Stud"? OR UT="Clinical Stud"? OR IT="Clinical Stud"? OR SH="Clinical Stud"?)	6016260
30	28 OR 29	6311573
31	29 AND 30	319
32	21 AND 26	5041
33	30 AND 32	2959

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Die Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	27.8.2012
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND (Saxagliptin AND Metformin) OR Komboglyze [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	26

Da das Studienregister *clinicalstudyresults.org* nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	27.8.2012
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND Saxagliptin AND Metformin OR Komboglyze [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	18

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Tabelle 4-101: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
1	Saxagliptin (Onglyza) for type 2 diabetes. 2009. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 51, 85-86.	Keine RCT
2	FAIRMAN, K. A. & CURTISS, F. R. 2009. Call for comparative effectiveness research: lowering A1c with sitagliptin, saxagliptin, or cinnamon. United States.	Keine RCT
3	FONSECA, V., ZHU, T., KARYEKAR, C. & HIRSHBERG, B. 2012. Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage. Diabetes, obesity & metabolism, 14, 365-71.	Falsche Intervention (Saxagliptin add on Metformin XR)
4	FREEMAN, M. K. & FREEMAN, M. K. 2011. Efficacy and safety of linagliptin (Tradjenta) in adults with type-2 diabetes mellitus. P and T, 36, 807-812.	Keine RCT
5	GOLDENBERG, M. M. & GOLDENBERG, M. M. 2009. Pharmaceutical approval update. P and T, 34, 569-574.	Keine RCT
6	JADZINSKY, M., PFÜTZNER, A., PAZ-PACHECO, E., XU, Z., ALLEN, E., CHEN, R. & INVESTIGATORS, C. V. 2009. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. Diabetes, obesity & metabolism, 11, 611-22.	Falsche Patientenpopulation (behandlungsnaive Patienten)
7	PFÜTZNER, A., PAZ-PACHECO, E., ALLEN, E., FREDERICH, R., CHEN, R. & INVESTIGATORS, C. V. 2011. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. Diabetes, obesity & metabolism, 13, 567-76.	Falsche Patientenpopulation (behandlungsnaive Patienten)
8	SCHEEN, A. J., RADERMECKER, R. P., SCHEEN, A. J. & RADERMECKER, R. P. 2010. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. The Lancet, 375, 1410-1412.	Keine RCT
9	SCHMITZ, O. & SCHMITZ, O. 2008. The GLP-1 concept in the treatment of type 2 diabetes - Still standing at the gate of dawn? Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93, 375-377.	Keine RCT
10	WHALEN, K., ONGE, E. S., WHALEN, K. & ONGE, E. S. 2010. Saxagliptin (onglyza) for type 2 diabetes mellitus. American Family Physician, 81, 1483-1484.	Keine RCT

Tabelle 4-102: Im Volltext ausgeschlossene Studien aus der Suche nach systematischen Reviews mit dem zu bewertendem Arzneimittel

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
1	Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. American Journal of Cardiology. 2012;109(11):1681-5	Narrativer Review
2	Cobble ME, Frederich R. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. Cardiovascular Diabetology 2012;11: 6.	Alle enthaltenen Daten zu kardiovaskulären Ereignissen entstammen der als relevant erachteten Publikation von Frederich 2010
3	Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. Diabetes and Vascular Disease Research. 2012;9(2):109-16.	Narrativer Review
4	Kania DS, Gonzalvo JD, Weber ZA. Saxagliptin: a clinical review in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clinical Therapeutics. 2011;33(8):1005-22.	Narrativer Review, alle enthaltenen Daten zu kardiovaskulären Ereignissen entstammen der als relevant erachteten Publikation von Frederich 2010
5	Kulasa K, Edelman S. Saxagliptin: The evidence for its place in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Core Evidence. 2012;5:23-37.	Alle enthaltenen Daten zu kardiovaskulären Ereignissen entstammen der als relevant erachteten Publikation von Frederich 2010
6	Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. Current Medical Research and Opinion. 2011;27(Suppl. 3):57-64.	Untersucht alle DPP-4 Inhibitoren, aber keine Daten zu Saxagliptin allein bezüglich kardiovaskulären Ereignissen,
7	Schwartz SL. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Focus on recent studies. Annals of Medicine. 2012;44(2):157-69.	Narrativer Review
8	Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. Incretin-based therapies. Journal of Diabetes. 2012;4(1):55-67.	Narrativer Review
9	ZHAN Mei, XU Ting*, WU Feng-bo, WU Bin. Saxagliptin in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. Chin J Evid-based Med 2012, 12(6): 708-713	Publikation in chinesischer Sprache

Tabelle 4-103: Im Volltext ausgeschlossene Studien aus der Suche nach systematischen Reviews mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
1	Aronow WS. Oral sulfonylureas and CV mortality. <i>Geriatrics</i> . 2004;59(9):45-6.	Narrativer Review, liefert keine verwertbaren Daten
2	Belcher G, Lambert C, Goh KL, Edwards G, Valbuena M. Cardiovascular effects of treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and gliclazide. <i>England</i> 2004. P. 833-7.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
3	Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. <i>Annals of internal medicine</i> . 2011;154(9):602-18.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
4	Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes : Meta-analysis of randomized controlled trials. <i>BMJ (online)</i> . 2011;343(7817).	Vergleicht nur intensive Therapie mit Standardtherapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
5	Boussageon r, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes : A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>PLoS Medicine</i> . 2012;9(4).	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
6	Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients and heart failure: Systematic review. <i>BMJ</i> . 2007;335(7618):497-501.	Nur Daten zu Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
7	Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. <i>Diabetes Care</i> . 2007;30(2):389-94.	Die Ergebnisse zu den kardiovaskulären Ereignissen werden lediglich zwischen Sulfonylharnstoffen und Sulfonylharnstoffe-Analoga untereinander verglichen. Eine Aussage für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu anderen Substanzklassen ist nicht möglich.
8	Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – An interim analysis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2007;357(1):28-38.	Keine Meta-Analyse
9	Home P. Cardiovascular disease and oral agent glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes. <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> . 2012;14(Suppl. 1):33-42.	Narrativer Review, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
10	Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: a scientific review. <i>JAMA: the journal of the American Medical Association</i> . 2002;287(3):360-72.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse
11	Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality : A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> . 2011;13(3):221-8.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
12	Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of	Vergleicht nur intensive mit

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
	intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes and Vascular Disease Research. 2010;7(2):119-30.	konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
13	Mattila TK, De Boer A. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. Drugs. 2010;70(17):2229-45.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
14	Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, et al. Glucagon-like peptide-1 receptors agonists and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized trials. Experimental Diabetes Research. 2011;2011.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
15	Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Archives of internal medicine. 2010;170(14):1191-201.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
16	Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. The Lancet. 2009;373(9677):1765-72.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
17	Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué I Figuls M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane database of systematic reviews (Online). 2009;Issue 1.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
18	Sander D, Kearney MT. Reducing the risk of stroke in type 2 diabetes: Pathophysiological and therapeutic perspectives. Journal of Neurology. 2009;256(10):1603-19.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
19	Scarpello JH. Improving survival with metformin: the evidence base today. Diabetes & metabolism. 2003;29(4 Pt 2):6.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
20	Schäfers RF. Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcomes with metformin? Diabetes & metabolism. 2003;29(Pt 2):6.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
21	Sehra D, Sehra S, Sehra ST. Sulfonylureas: do we need to introspect safety again? Expert opinion on drug safety. 2011;10(6):851-61.	Narrativer Review
22	Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Association and a scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(3):298-304.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
23	Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. American Heart Journal. 2006;152(1):27-38.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
24	Tandon N, Ali MK, Narayan KMV. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes	Narrativer Review

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
	mellitus: Implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2012;12(1):7-22.	
25	Tkác I. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and a metaanalysis of five trials. Diabetes research and clinical practice. 2009;86(Suppl. 1):57-62.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
26	Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52(11):2288-98.	Vergleicht nur intensive mit weniger intensiven Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
27	Voors AA, Vanr Horst Icc De. Diabetes: A driver for heart failure. Heart. 2011;97(9):774-80.	Narrativer Review

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-104 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

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

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
D1680C 00003 (SAVO R-TIMI 53)	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov , 2012e) [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2012b)	nein
CV1811 42	nein	ja	ja	nein	ja [NCT01527747] (ClinicalTrials.gov , 2012f)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
D1680L 00002 (CV181 090)	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01006603] (ClinicalTrials.gov , 2012g)	nein
aktivkontrolliert, andere Kontrollbehandlung(en)						
CV1811 69	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01606007] (ClinicalTrials.gov , 2012c)	nein
MB102 129	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01646320] (ClinicalTrials.gov , 2012d)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 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 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Nach 52 Wochen:</u> Das primäre Ziel: Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Saxagliptin+Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Glipizid+Metformin (SU) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metforminmonotherapie (≥ 1500 mg) haben. Sekundäre Ziele: - Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) hatten. - Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 52 - Veränderung des HbA1c von Woche 24 bis 52 - Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin versus Glipizid jeweils gegeben als <i>Add-on</i> Therapie zu Metformin nach einer 52-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase <u>Nach 104 Wochen:</u> Tertiäres Ziel: Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Saxagliptin versus Glipizid jeweils gegeben als <i>Add-on</i> Therapie zu Metformin nach einer 104-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien bei 1. Visite (<i>Enrollment</i>): - <i>Informed Consent</i> - Diagnose: Typ-2-Diabetes - Männer oder Frauen ≥ 18 Jahren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Frauen im gebärfähigem Alter müssen entsprechende Methoden zur Verhütung benutzen - Behandlung mit Metformin (stabile Dosis von 1500 mg oder höher pro Tag) für mindestens 8 Wochen vor 1. Visite Einschlusskriterium 2. Visite (<i>Lead-in</i>) (Laborwerte von Visite 1): - HbA1c >6,5% und ≤10,0% Ausschlusskriterien bei 1. Visite: - Typ-1-Diabetes, Vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht ketotisches Koma - Schwanger oder stillend - Insulintherapie innerhalb des Jahres des Einschluss - Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor - Behandlung mit Thiazolidindionen bis zu 12 Wochen vor der 1. Visite - Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (falls nicht Ersatztherapie) - Behandlung mit Cytochrome P450 3A4 Induktor - Behandlung mit antiviralen Medikamenten/HIV-Behandlung - Potentielle Allergie auf Metformin, Saxagliptin, Glipizid, Placebo oder deren Inhaltsstoffe - Bei Eintreten einer Kontraindikation, die in den Beipackzetteln von Saxagliptin, Metformin oder Glipizid angegeben ist - Kongestive Herzinsuffizienz - Bedeutende kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Visite - Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie - Drogen oder Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten - Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Vorherige Registrierung oder Randomisierung in der Studie - Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite - Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite - Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann. - Schlechte Protokoll- oder Medikations-<i>Compliance</i> Ausschlusskriterien bei der 2. Visite (Laborwerte bei der 1. Visite): - Serum Kreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ für Männer und $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ für Frauen - Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion - Kreatin-Kinase $\geq 3 \cdot \text{ULN}$ (<i>upper limit of normal</i>) - Positives serologisches Ergebnis einer infektiösen Lebererkrankung - Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund der Labortest oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden Ausschlusskriterien bei der 3. Visite (Randomisierung): - Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund des EKG oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 130 Zentren in 11 Ländern: Deutschland (16 Zentren), Finnland (10 Zentren), <i>United Kingdom</i> (14 Zentren); Ungarn (14 Zentren), Indien (5 Zentren), Südkorea (9 Zentren), Niederlande (12 Zentren), Norwegen (13 Zentren), Russland (27 Zentren), Slowakei (8 Zentren) und Vietnam (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Saxagliptin 5 mg+ <i>open-label</i> Metformin versus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	Glipizid 5-20 mg+ <i>open-label</i> Metformin (Glipizid anfangs 5 mg, danach konnte die Dosis mit Hilfe einer double-dummy Technik (um die Verblindung zu gewährleisten), auf bis zu 20 mg angepasst werden)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Nach 52 Wochen:</u> Primär: Veränderung vom Ausgangswert des HbA1c Sekundär: - Anteil der Patienten, die mindestens eine Episode von Hypoglykämie (Unterzuckerung) hatten - Veränderung des Körpergewichts - Beständigkeit des Effekts auf den HbA1c von Woche 24-52 - Veränderung im NBZ, Insulin, C-Peptide, Glukagon und Proinsulin - Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen einen therapeutischen glykämischen <i>Response</i> haben, definiert als HbA1c $\leq 6,5\%$ - Veränderung im HbA1c bei Patienten mit HbA1c $\geq 7,0\%$ - Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen einen therapeutischen glykämischen <i>Response</i> haben, definiert als HbA1c $< 7,0\%$ bei Patienten mit einem Baseline HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ - Veränderung der Funktion der β-Zellen (gemessen anhand HOMA-2β) - Veränderung der AUC (<i>area under the curve</i>) von 0-180 Minuten für PBZ, Insulin, C-Peptide und Glukagon, auch für PBZ bis 120 Minuten während des OGTT - Veränderung des Insulinindex an einer Subgruppe - Veränderung der Insulinsensitivität (gemessen anhand des OGIS und Matsuda Index) an einer Subgruppe - Veränderung des TG, LDL-C, HDL-C Pharmakokinetik: PK Profil von Saxagliptin und seinem pharmakologischen Metabolit an Patienten, die sich einem OGTT unterzogen haben Sicherheit:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anzahl unerwünschter und schwerwiegend unerwünschter Ereignisse, sowie unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse - Laborwerte - EKG - Vitalwerte - Körperliche Untersuchung - Körpergewicht und Anteil der Patienten, die eine Gewichtszunahme von mehr als 7% vom Ausgangswert hatten - Plasmakonzentration von Saxagliptin-Patienten, die vordefinierte unerwünschte Ereignisse hatten oder die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, die Studie abgebrochen haben <u>Nach 104 Wochen:</u> Tertiär: - Veränderung des HbA1c - Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis - Veränderung des Körpergewichts - Beständigkeit des Effekts des HbA1c von Woche 24-104 - Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukose Werts - Veränderung von NBZ, Insulin, C-Peptide, Glukagon und Proinsulin - Anteil der Patienten einen therapeutischen glykämischen <i>Response</i> haben, definiert als HbA1c $\leq 6,5\%$ - Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c $\geq 7,0\%$ - Anteil der Patienten, die einen therapeutischen glykämischen <i>Response</i> haben, definiert als HbA1b $< 7,0\%$ bei Patienten mit einem Baseline HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ - Veränderung der Funktion der β-Zellen (gemessen anhand HOMA-2β) - Veränderung der AUC (<i>area under the curve</i>) von 0-180 Minuten für PBZ, Insulin, C-Peptide und Glukagon, auch für PBZ bis 120 Minuten während des OGTT - Veränderung vom Ausgangswert des insulinogenen Index

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Veränderung der Insulinsensitivität gemessen anhand des OGIS und Matsuda Index - Veränderung vom Ausgangswert der Nüchtern-Lipid Parameter - Zeit bis zum Studienabbruch wegen Mangel an Wirksamkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um Unklarheiten zu vermeiden, wurde am primären und an einem sekundären Endpunkt kleine Korrekturen an der Formulierung vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen, um die Nichtunterlegenheit (anhand der Veränderung des HbA1c) zu beweisen: Standardabweichung der Veränderung des HbA1c: 1,1%; Nichtunterlegenheitsgrenze: 0,35%; 35% der Patienten werden von der PP-Analyse ausgeschlossen. Mit einer Fallzahl von 838 Patienten gäbe es eine 95%ige Ergebnissicherheit.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen <i>Informed Consent</i> .
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das <i>interactive voice response system</i> (IVRS) durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren Kit-Nummern zur Verfügung. IWRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von	Identische Anzahl und Größe der Tabletten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Interventionen	und Kapseln für die beiden Behandlungsarme
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: <u>Lead-in Analyse-Set:</u> Alle die in Periode B mit E-Code eingeschrieben wurden und während <i>lead-in</i> Periode mindestens eine Dosis Placebo erhielten. <u>Randomisiertes Analyse-Set:</u> Alle Patienten mit Randomisierungscode, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten. <u>Volles Analyse-Set</u> Ist eine Teilpopulation des randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und mindestens einen nicht-<i>Baseline</i> und <i>post-Baseline</i> Wert zur Bewertung der Wirksamkeit haben. <u>Per Protokoll Analyse-Set</u> Teilpopulation des vollen Analyse-Sets; Patienten die, die 52-Wochen randomisierte Behandlungsperiode abgeschlossen, einen <i>Baseline</i> und Woche 52 Wert für HbA1c und keine signifikanten Protokollabweichungen haben. <u>Sicherheits-Analyse-Set</u> Teilpopulation des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten. Methodik: <u>Nach 52 Wochen:</u> Wirksamkeit: <u>Primär:</u> Veränderungen vom Ausgangswert bzgl. HbA1c mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe als fester Effekt und <i>Baseline</i> HbA1c Wert als Kovariate Für Robustheit: <i>repeated measures analysis</i> (gemischtes Modell) <u>Sekundär:</u> Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis mittels 2-seitigem exakten Fisher-Test Sonst: ANCOVA und <i>Repeated measures</i> Feste-Abfolge-Test: 1. Nichtunterlegenheitsvergleich HbA1c 2. Überlegenheitstest für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hyperglykämische Ereignisse 3. Überlegenheitstest für Gewicht 4. Überlegenheitstest für Beständigkeit Kaplan-Meier Plot für Zeit bis Abbruch wegen Mangel an Wirksamkeit Sicherheit: Deskriptiv und Kaplan-Meier <u>Nach 104 Wochen:</u> Wirksamkeit: Veränderungen vom Ausgangswert bzgl. HbA1c, Gewicht und NBZ: <i>repeated measures</i> Analyse (gemischtes Modell) (mit Behandlungsgruppe, <i>Baseline</i> Wert, Zeit und Zeit nach Behandlungsgruppe) → Wurde wiederholt mittels ANCOVA (mit Behandlungsgruppe als fester Effekt und <i>Baseline</i> Wert als Kovariate) → Gleiches ANCOVA Modell für alle weiteren tertiären Variablen Kaplan-Meier Plot für Zeit bis Abbruch wegen Mangel an Wirksamkeit Sicherheit: Deskriptiv und Kaplan-Meier
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unerwünschte Ereignisse: Subgruppen Alter, Geschlecht, Rasse
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 428 vs. 430 b) 428 vs. 430 (<i>Randomisation Analysis Set</i>) c) 426 vs. 426 (<i>Full Analysis Set</i>)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen: 11. Dezember 2007 52 Wochen: Letzter Patient letzte Visite: 28 August 2009 104 Wochen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Letzter Patient letzte Visite: 31. August 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

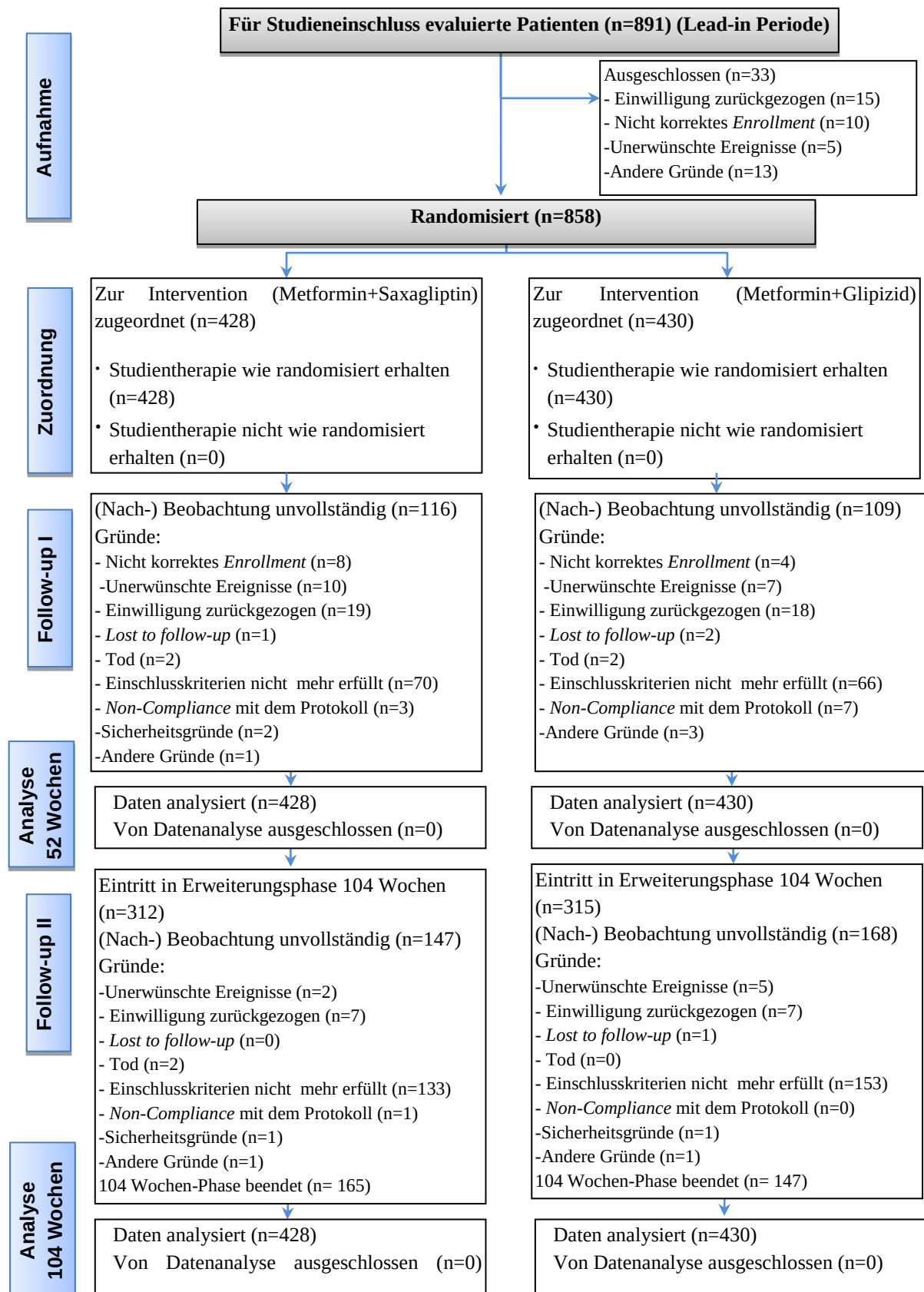


Abbildung 11: Patientenfluss in der Studie D1680C00001

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Ziele: Vergleich (nach 24 Wochen oraler Einnahme) der absoluten Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert, erreicht mittels Saxagliptin plus Metformin versus Placebo plus Metformin, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die zusätzlich zu Diät und Sport keine adäquate glykämische Kontrolle durch 1500 mg oder höheren Dosen Metformin haben. Sekundäre Ziele: Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als <i>Add-On</i> Therapie zu Metformin, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich: Veränderung von der <i>Baseline</i> des Nüchtern-Plasmaglukose Werts (NBZ) Veränderung von der <i>Baseline</i> der <i>area under the curve</i> (AUC) von 0 bis 180 Minuten für postprandiale Glukose (PBZ) während eines <i>mixed meal</i> (Fertignudeln) <i>tolerance test</i> (MMTT) für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten Anteil von Patienten die einen therapeutisch glykämischen <i>Response</i> erreichen, definiert als HbA1C <7,0% Andere sekundäre Ziele: Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als <i>Add-On</i> Therapie zu Metformin gegeben, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich: Veränderung von der <i>Baseline</i> der stufenweisen AUC von 0 bis 180 Minuten für PBZ während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten* Veränderung von der <i>Baseline</i> für <i>mixed meal insulin sensitivity model</i> (MMIS) für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten (Mari et al 2001)** Veränderungen von der <i>Baseline</i> für β-Zell Funktion und Insulinsensitivität (gemessen durch Homöostase Modell-Analyse [HOMA-2 β] (Wallace et al 2004) Veränderung von der <i>Baseline</i> des Nüchtern-Insulin, C-Peptide, Glukagon, Proinsulin und Proinsulin/ Insulin <i>Ratio</i> Veränderung von der <i>Baseline</i> des AUC von 0 bis 180 Minuten für postprandiales Insulin, C-Peptide und Glukagon während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten Veränderung von der <i>Baseline</i> des <i>body mass index</i> (BMI) , Taillenumfang und Körpergewicht Anteil der Patienten die einen glykämischen <i>Response</i> für jede der folgenden Kategorien erreichen: HbA1c $\leq 6,5\%$ Abnahme des HbA1c um $\geq 0,5\%$ Abnahme des HbA1c um $\geq 0,7\%$ NBZ $< 6,1$ mmol/L (110 mg/dL) NBZ $< 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) 120-Minuten PBZ $< 7,8$ mmol/L (140 mg/dL) 120-Minuten PBZ $< 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) Veränderung (in Prozent) von der <i>Baseline</i> von Nüchtern-Lipiden: Totales Cholesterol (TC), Lipoprotein-Cholesterol niedriger Dichte (<i>low-density lipoprotein-cholesterol</i>, LDL-C), Lipoprotein-Cholesterol hoher Dichte (<i>high-density lipoprotein-cholesterol</i>, HDL-C) und Triglyzeride (TG) Veränderung von der <i>Baseline</i> des 120-Minuten-PBZ während MMTT** Veränderung von der <i>Baseline</i> der Glukose Abweichung während MMTT** * Stufenweiser AUC für PBZ (0 bis 180 Minuten) war die Nettozunahme (<i>Baseline</i> abgezogen) im AUC PBZ für dieses Zeitintervall ** Als Änderungen des Protokolls bzgl. der geplanten Analyse wurden der Matsuda Index (für Insulinsensitivität) und der insulinogene Index (für frühe Insulin Sekretion) als Variablen anstelle des MMIS für die Teilmenge von Patienten für welche ein MMTT durchgeführt würde, hinzugefügt. Die Veränderung von der <i>Baseline</i> für Insulinsensitivität wurde gelöscht (nur die Veränderung von der <i>Baseline</i> β-Zell Funktion musste berechnet werden) und Variablen für Glukose Abweichung und 120 Minuten PBZ während MMTT wurden hinzugefügt. Sicherheit und Verträglichkeit: Auswertung durch Bewertung von unerwünschten Ereignissen (inklusive unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse), hypoglykämischen Ereignissen, Laborwerten, EKGs, Puls, Blutdruck, Gewicht und ärztliche Untersuchung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	International, multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, placebokontrolliert, Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen der Studiendurchführung: 7. Oktober 2008: C-Peptid Einschlusswert geändert von $\geq 0,375$ nmol/L ($\geq 1,0$ ng/mL) zu $0,33$ nmol/L ($\geq 1,0$ ng/mL). Grund: Falsche Konvertierung wurde berichtigt) 30. Juni 2009 Proben für die Analyse von Anti-Blutplättchen Antikörper wurden von Plasma zu Serum geändert. Grund: Genauigkeit
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien (Visite 1): Einverständniserklärung Typ 2 Diabetes Mann oder Frau älter als 18 Frauen im gebärfähigen Alter mussten während der Studie und bis 4 Wochen danach adäquate Verhütungsmethoden verwenden. Auch Männer mussten eine Verhütungsmethode verwenden. Negativer Schwangerschaftstest innerhalb 72 Stunden vor Studienbeginn Alleinige Metformin Behandlung 1500mg oder mehr pro Tag für mindestens 8 Wochen vor Visite 1 Einschlusskriterien beim <i>Lead-in</i> (Visite 2 Laborwerte von Visite 1) C-Peptid-Level $\geq 0,33$ nmol/L ($\geq 1,0$ ng/mL) HbA1c $\geq 7,2\%$ und $\leq 10,0\%$ Einschlusskriterium Genforschung: Einverständniserklärung Ausschlusskriterien bei Studienbeginn (Visite 1): Schwanger oder stillend Insulintherapie innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn (außer während Krankenhausaufenthalt oder Schwangerschaftsdiabetes) Vorherige Behandlung mit DPP4 Inhibitor Vorgeschichte antihyperglykämische Therapie (außer Metformin) innerhalb 8 Wochen vor Visite 1 Behandlung mit systemischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Glukokortikoiden außer Substitutionstherapie Behandlung mit Zytochrom P450 3A4 inducer HIV Behandlung/ antivirale Medikamente Kontraindikationen zur Behandlung (laut IB oder Metformin Beipackzettel) Stauungsinsuffizienz definiert nach <i>New York Heart Association</i> Klasse III oder IV und/ oder linke ventrikuläre Auswurfleistung $\leq 40\%$ Signifikante kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monaten vor Visite 1 (definiert als Myokardinfarkt, Koronarangioplastie oder Bypass, Herzklappenfehler, instabile Angina Pectoris, transitorische ischämische Attacke oder Apoplexie) Symptome schlecht kontrollierter Diabetes Typ 1 Diabetes, Vorgeschichte von diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht-ketonisches Koma Immunsupprimierte Individuen Gastrointestinale Operation, die die Aufnahme der Studienmedikation beeinflussen könnte. Vorgeschichte Hämoglobinopathien Vorgeschichte einer unstabilen oder schnell fortschreitenden Nierenerkrankung. Vorgeschichte autoimmuner Hautkrankheit Vorgeschichte Alkohol- oder Drogenmissbrauch. Involvierung in Planung und Ausführung der Studie. Vorherige Einschreibung und Randomisierung in dieser Studie. Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 90 Tage vor Visite 1. Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb 3 Monate vor Visite 1. Jegliche klinisch signifikante Abnormität diagnostiziert bei ärztlicher Untersuchung oder EKG, die laut Prüfarzt die Sicherheit des Patienten oder die erfolgreiche Teilnahme an der Studie beeinträchtigt. Jeglicher Umstand der die Teilnahme an der Studie zu einem Risiko für den Patienten macht oder den erfolgreichen Abschluss beeinträchtigt. Risiko für das Protokoll oder medikamentöse Einnahmetreue.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien bei Lead-in (Visite 2, Laborwerte aus Visite 1) Serum Kreatinin $\geq 132,6 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 1,5 \text{ mg/dL}$) für Männer, $\geq 123,8 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 1,4 \text{ mg/dL}$) für Frauen Aktive Lebererkrankung und/oder signifikante abnorme Leberfunktion Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 1,5 \times$ Obergrenze der Norm (<i>upper limit of normal</i>, ULN) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 1,5 \times$ ULN und/oder totales Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN Kreatinkinase (CK) $\geq 3 \times$ ULN Patienten mit abnormen Schilddrüsen-stimulierenden Hormonwerten bei Visite 1 wurden bei freier T4 bewertet. Die die an T4 abnorme Werte hatten wurde ausgeschlossen Jegliche klinische Abnormalität, diagnostiziert bei Labortest, die die Sicherheit des Patienten oder den erfolgreichen Verlauf der Teilnahme beeinträchtigen könnten Patienten mit signifikant abnormer Lymphozytopenie oder Thrombozytopenie Ausschlusskriterien bei Randomisierung (Visite 3): Jegliche klinische signifikante Abnormalität bei ärztlicher Untersuchung, EKG oder Labortests, die die Sicherheit oder Verlauf der Studie für den Patienten beeinträchtigen könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	40 Zentren in 3 Ländern: China (21 Zentren), Indien (7 Zentren) und Südkorea (12 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	5 mg Saxagliptin oder Placebo einmal täglich, oral Zusätzlich: 500 mg Metformin, ein oder zweimal täglich, oral
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	Primäre Ziele: Vergleich (nach 24 Wochen oraler Einnahme) der absoluten Veränderung von HbA1c vom Ausgangswert, erreicht mittels Saxagliptin plus Metformin versus Placebo plus Metformin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die zusätzlich zu Diät und Sport keine adäquate glykämische Kontrolle durch 1500 mg oder höheren Dosen Metformin hatten. Sekundäre Ziele: Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als <i>Add-On</i> Therapie zu Metformin gegeben, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich: Veränderung von der <i>Baseline</i> des Nüchtern-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Plasmaglukose Werts (NBZ) Veränderung von der <i>Baseline</i> der <i>area under the curve</i> (AUC) von 0 bis 180 Minuten für postprandiale Glukose (PBZ) während eines <i>mixed meal</i> (Fertignudeln) <i>tolerance test</i> (MMTT) für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten Anteil von Patienten die einen therapeutisch glykämischen <i>Response</i> erreichen, definiert als HbA1C <7,0%. Andere sekundäre Ziele: Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als <i>Add-On</i> Therapie zu Metformin gegeben, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich: Veränderung von der <i>Baseline</i> des stufenweisen AUC von 0 bis 180 Minuten für PBZ während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten* Veränderung von der <i>Baseline</i> für <i>mixed meal insulin sensitivity model</i> (MMIS) für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten (Mari et al 2001)** Veränderungen von der <i>Baseline</i> für β-Zell Funktion und Insulinsensitivität (gemessen durch Homöostase Modell-Analyse [HOMA-2]) (Wallace et al 2004) Veränderung von der <i>Baseline</i> des Nüchtern-Insulin, C-Peptide, Glukagon, Proinsulin und Proinsulin/ Insulin <i>Ratio</i> Veränderung von der <i>Baseline</i> des AUC von 0 bis 180 Minuten für postprandiales Insulin, C-Peptide und Glukagon während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten Veränderung von der <i>Baseline</i> des <i>body mass index</i> (BMI) , Taillenumfang und Körpergewicht Anteil der Patienten die einen glykämischen <i>Response</i> für jede der folgenden Kategorien erreichen: HbA1c $\leq$6,5% Abnahme des HbA1c um $\geq$0,5% Abnahme des HbA1c um $\geq$0,7% NBZ <6,1 mmol/L (110 mg/dL) NBZ <7.0 mmol/L (126 mg/dL) 120-Minuten PBZ <7.8 mmol/L (140 mg/dL) 120-Minuten PBZ <11.1 mmol/L (200 mg/dL) Veränderung (in Prozent) von der <i>Baseline</i> von Nüchtern-Lipiden: TC, LDL-C, HDL-C

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und TG. Veränderung von der <i>Baseline</i> des 120-Minuten-PBZ während MMTT** Veränderung von der <i>Baseline</i> der Glukose Abweichung während MMTT** * Stufenweiser AUC für PBZ (0 bis 180 Minuten) war die Nettozunahme (<i>Baseline</i> abgezogen) im AUC PBZ für dieses Zeitintervall ** Als Änderungen des Protokolls bzgl. der geplanten Analyse wurden der Matsuda Index (für Insulinsensitivität) und der insulinogene Index (für frühe Insulin Sekretion) als Variablen anstelle des MMIS für die Teilmenge von Patienten für welche ein MMTT durchgeführt würde, hinzugefügt. Die Veränderung von der <i>Baseline</i> für Insulinsensitivität wurde gelöscht (nur die Veränderung von der <i>Baseline</i> β-Zell Funktion musste berechnet werden) und Variablen für Glukose Abweichung und 120 Minuten PBZ während MMTT wurden hinzugefügt. Sicherheit und Verträglichkeit: Auswertung durch Bewertung von unerwünschten Ereignissen (inklusive unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse), hypoglykämischen Ereignissen, Laborwerten, EKGs, Puls, Blutdruck, Gewicht und ärztliche Untersuchung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen der geplanten Analyse: Ersetzen des sekundären Wirksamkeitsziels von Veränderung von der <i>Baseline</i> in MMIS durch Veränderung von der <i>Baseline</i> für Matsuda Index und insulinogenen Index. Grund: Die Referenz von MMIS besagte dass OGIS zur Kalkulation benutzt wird. Doch der Matsuda Index und der insulinogene Index sind in Zusammenhang mit MMTT angemessener als OGIS. Anpassung der Definition des Randomisierungs-Analyse-Set (alle Patienten mit Randomisierungscode und mindestens einer randomisierten Dosis des untersuchten Wirkstoffs). Grund: Konsistenz mit anderen Saxagliptin Studien Sicherheits-Analyse-Set wurde als Teilmenge des Randomisierungs-Analyse-Set deklariert und Analyse wurde angepasst. Grund: Konsistenz zu anderen Saxagliptin Studien PP Analyse der primären Zielvariable, Demografie und <i>Baseline</i> Diabetes-assoziierten Charakteristika wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt wenn mehr als 10% der Patienten einer Behandlungsgruppe Protokollverletzer waren. Grund: Konsistenz mit Per Protokoll Analysen anderer Saxagliptin Studien Ergänzung: Für China wurde die Per Protokoll Analyse ohne die 10% Entscheidungsregel durchgeführt. Grund: rechtliche Bestimmungen in China Löschen von „und Insulinsensitivität“ in dem sekundären Ziel „Veränderung von der <i>Baseline</i> in β-Zell Funktion und Insulinsensitivität (gemessen durch HOMA-2 β), da Insulinsensitivität schon durch den Matsuda Index in den insulinogenen Index erfasst wird. Grund: Klärung der Variable um Ziele zu adressieren. Hinzufügen der anderen sekundären Wirksamkeits-Variable für den Endpunkt Glukose-Abweichung während MMTT. Grund: Bessere Interpretierbarkeit des Zeitverlaufs des Glukose Toleranztests Hinzufügen der anderen sekundären Wirksamkeits Variable für Veränderung von der <i>Baseline</i> in 120-Minuten PBZ während MMTT. Grund: Ergebnisse für diese Variable konsistent mit anderen Saxagliptin Studien zu liefern Logarithmierung vor ANCOVA wurde für Lipiddaten inklusive TC, HDL-C, LDL-C und TG entfernt, und Prozent Veränderung von der <i>Baseline</i> wurde mittels ANCOVA analysiert. Grund: Konsistenz mit anderen Saxagliptin Studien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um eine 0,5%ige Differenz mit 98% Power zwischen den 2 randomisierten Behandlungsgruppen zu finden, werden 530 Patienten (265 pro Gruppe) randomisiert und behandelt (5% Signifikanzlevel), unter Annahme einer Standardabweichung der Veränderung von der <i>Baseline</i> in HbA1c von 1,2% Für die China Kohorte wurden 308 Patienten erwartet (154 pro Gruppe), eine <i>Dropout</i> Rate von 20% annehmend. Mit 90% Power könnte so ein Unterschied von 0,5% zwischen den beiden Behandlungsgruppen entdeckt werden. Die restlichen 222 Patienten teilten sich auf Indien (133) und Südkorea (89) auf
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungs-codes durch computerisiertes System bei AstraZeneca
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Gleich balanciert zwischen den Behandlungsgruppen, stratifiziert nach Land. Patienten wurden innerhalb jeden Zentrums sequentiell randomisiert. Randomisierung innerhalb Blöcken fortlaufender Randomisierungs-codes
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	Randomisierungs-codes auf Randomisierungsliste
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
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?	Alle waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Aussehen von Saxagliptin und Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> <i>Lead-In</i> Analyse-Set: Alle Patienten mit Aufnahme Code und die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung genommen haben Randomisiertes Analyse-Set: Alle Patienten mit Randomisierungscode und die mindestens eine randomisierte Dosis des untersuchten Produkts genommen haben Volles Analyse-Set: Teilmenge des Randomisierten Analyse-Set, mindestens eine Dosis des untersuchten Produkts und nicht-fehlende <i>Baseline</i> und post- <i>Baseline</i> Wirksamkeitsdaten Per Protokoll Analyse-Set: Teilmenge des vollen Analyse-Sets, Patienten die keine Gründe zum Ausschluss hatten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Methodik:</u> Primäranalyse mit Vollem Analyse-Set mittels ANCOVA (mit absoluter Veränderung von der <i>Baseline</i> als abhängige Variable, Behandlung und Land als feste Haupteffekte und <i>Baseline</i> HbA1c als Kovariate Für Robustheit der Primäranalyse: <i>Repeated measures</i> Analyse (gemischtes Modell). Enthält: Behandlungsgruppe, <i>Baseline</i> Messung, Land, Zeit, und Zeit nach Behandlungsgruppe. Sekundäranalyse mittels fester sequentieller Testprozedur und ANCOVA Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse mittels deskriptiver Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse des primären Endpunkts nach Land, Geschlecht, Alter, <i>Baseline</i> HbA1c, Dauer Seit Diabetes Typ 2 Diagnose und <i>Baseline</i> BMI
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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) 284 vs. 289 (Saxagliptin vs. Placebo) (erhielten Randomisierungscode) b) 283 vs. 287 (Saxagliptin vs. Placebo) c) 278 vs. 281 (Saxagliptin vs. Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Saxagliptin vs. Placebo: Nicht korrektes Enrollment: 2 vs. 0 Unerwünschtes Ereignis: 5 vs. 4 Einverständnis entzogen: 13 vs. 23 Lost to follow up: 3 vs. 1 Administrativer Grund des Sponsors: 0 vs. 0 Tod: 0 vs. 0 Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt: 4 vs. 11 Schwere Nicht-Einhaltung des Protokolls: 0 vs. 1 Sicherheitsgründe: 1 vs. 0 Andere: 1 vs. 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen: 12. Juni 2008 Letzter Patient letzter Visite: 23. September 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

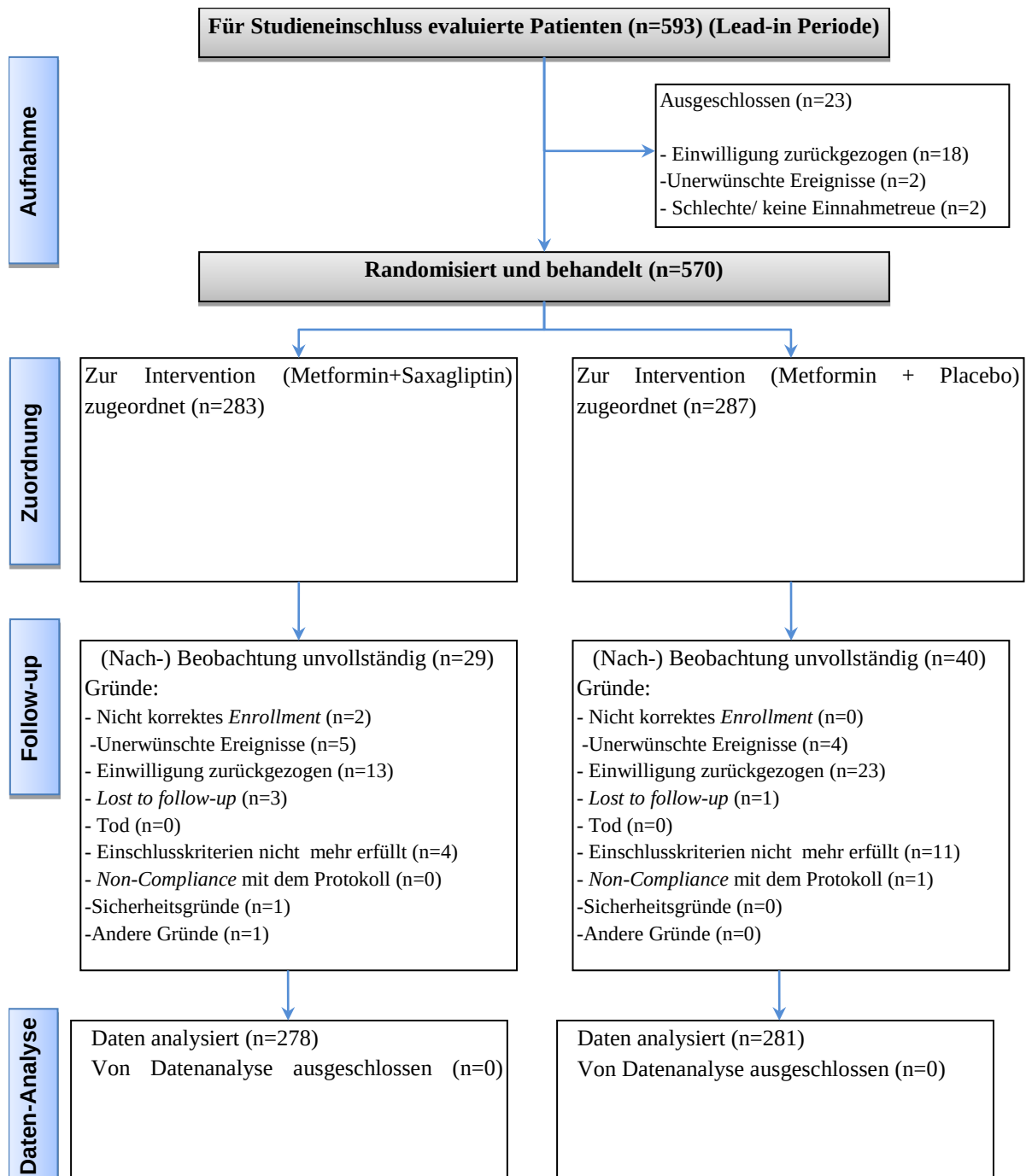


Abbildung 12: Patientenfluss in der Studie D1680C00006

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel: Vergleich der Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) nach einer doppelblinden 24 Wochen langen Behandlung, mit Saxagliptin+Metformin versus Placebo+Metformin an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die keine adäquate glykämische Kontrolle haben und derzeit nur mit Metformin (zwischen 1500 mg und 2250 mg) behandelt werden. Sekundäre Ziele: - Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als <i>Add-On</i> Therapie zu Metformin gegeben, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich: - Veränderung von der <i>Baseline</i> des Nüchtern-Plasmaglukose Werts (NBZ) - Veränderung von der <i>Baseline</i> der <i>area under the curve</i> (AUC) von 0-180 Minuten für postprandiale Glukose (PBZ) während eines <i>mixed meal tolerance test</i> (MMTT) für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten - Anteil von Patienten die einen therapeutisch glykämischen <i>Response</i> erreichen, definiert als HbA1C <0,7% Weitere Wirksamkeitsziele: Bewertung der Unterschiede der Veränderungen von der <i>Baseline</i> nach 24 Wochen oraler Einnahme doppelblinder Therapie mit Saxagliptin+Metformin vs. Placebo+Metformin, hinsichtlich: - AUC von 0-180 Minuten für postprandiales Insulin, postprandiale C-Peptide und postprandiale Glukagon <i>Response</i> auf ein OGTT - B-Zell Funktion (HOMA-2 β) - Insulin Resistenz (HOMA-2IR) - Nüchtern-Insulin, -C-Peptide und -Glukagon Bewertung für beide Therapiearme nach 24 Wochen oraler doppelblinder Therapie: - Veränderung von der <i>Baseline</i> der Glukose, C-Peptide, Insulin und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Glukagon Konzentrationen nach 0, 30, 60, 120 und 180 Minuten während OGTT - Veränderung von der <i>Baseline</i> in den jeweiligen Abweichungsprofilen für Glukose, C-Peptide, Insulin und Glukagon Konzentrationen (Differenz zwischen den postprandialen Werten 0 und 30, 60, 120 und 180 Minuten) - Veränderung von der <i>Baseline</i> der Insulinsensitivität und β-Zell Funktion abgeleitet aus Messungen des Insulin, C-Peptide und Glukose während OGTT - Veränderung von der <i>Baseline</i> des BMI, Taillenumfang und Körpergewicht Anteil der Patienten die glykämischen <i>Response</i> für alle der folgenden Kategorien erreichen: - A1C $\leq 6,5\%$ - A1C $\leq 8,0\%$ - Abnahme des HbA1c $\geq 0,5\%$ - Abnahme des HbA1c $\geq 0,7\%$ - NBZ < 110 mg/dL (6,1 mmol/L) - NBZ < 126 mg/dL (7,0 mmol/L) - 120 Minuten PBZ < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) - 120 Minuten PBZ < 200 mg/dL (11,1 mmol/L) - Prozentuale Veränderung von der <i>Baseline</i> von Nüchtern-Lipiden: TC, LDL-C, HDL-C, TG und freie Fettsäuren (FFAs) - Veränderung von der <i>Baseline</i> anderer metabolischer Marker und Interleukin-6 - Bewertung des Anteils an Patienten (für jede Dosis), die Hilfe benötigen weil sie nicht die vorbestimmten glykämischen Ziele erreichten oder die aufgrund Mangel an Wirksamkeit an Woche 4, 6, 8, 12, 16, 20 oder 24 abbrechen Sicherheitsziel: Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	placebokontrolliert, Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Kohlenhydrat-Einnahme von 250 g zu 150 g geändert um mit WHO-Leitlinien zu harmonisieren. Ausschlusskriterium für Serum Bilirubin geändert von 2 x ULN zu 2 mg/dL um Wahrscheinlichkeit des Einschlusses eines Patienten zu verringern der hohes Risiko für Komplikationen aufweist. Maximale Dosis in der Langzeitperiode erhöht auf 45 mg/Tag. Titrationenkriterium für Pioglitazon geändert von >7,0% zu ≥7,0% um Behandlungsziel für das HbA1c von <7,0% zu erreichen Hinzufügen eines Ausschluss- und Abbruchkriteriums für Thrombozytopenie, Algorithmus für <i>Monitoring</i> des Auftretens von Thrombozytopenie und zusätzliche Visiten in den ersten 24 Wochen der doppelblinden Behandlung. Dauer der doppelblinden Behandlung von 16 auf 24 Wochen korrigiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - <i>Informed consent</i> - Typ-2-Diabetes - Vorbehandlung mit 1500-2550 mg Metformin für mindestens 8 Wochen vor <i>Screening</i> - A1C ≥7,0% und ≤10,0% bei <i>Screening</i> - Nüchtern-C-Peptid Konzentration ≥1,0 ng/mL - BMI ≤40 kg/m² - Männer und Frauen älter als 18 und jünger als 77 Jahre - Nicht schwanger, nicht stillend - Gebrauch geeigneter Verhütungsmethoden Ausschlusskriterien: - Bei Widerwille Verhütungsmethoden zu benutzen - Gebrauch verbotener Verhütungsmethoden - Schwanger oder stillend - Positiver Schwangerschaftstest - Symptome einer schlecht kontrollierten Diabetes, die die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilnahme unmöglich macht - Vorgeschichte von diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolarem nonketotischem Koma - Insulintherapie innerhalb eines Jahres vor <i>Screening</i> Vorgeschichte bzw. bestehende Krankheit von: - Signifikante kardiovaskuläre Vorgeschichte definiert als: Myokardinfarkt, Koronarangioplastie oder Bypass, Herzklappenfehler, instabile Angina Pectoris, transitorische ischämische Attacke oder Apoplexie innerhalb 6 Monate vor Eintritt in Studie. Kongestive Herzinsuffizienz nach New York Heart Association Grad III oder IV und bekannte linksventrikuläre Auswurfleistung $\leq 40\%$. - Chronische oder wiederholte zwischenzeitliche kortikosteroide Behandlung (dauerhafte kortikosteroide Ersatztherapie erlaubt) - Instabile oder schnell fortschreitende Nierenerkrankung - Alkohol oder Drogenmissbrauch innerhalb des vorherigen Jahres - Instabile psychiatrische Erkrankungen - Immunschwäche - Hämoglobinopathie - Blut- oder Plasmaspender in den letzten 3 Monaten vor <i>Screening</i> - Einnahme anderer investigativer Medikamente oder Teilnahme an anderer Studie in den letzten 30 Tagen vor <i>Enrollment</i> - Umstand, der laut Prüfarzt den Patienten die Beendigung der Studie erschwert oder einem Risiko aussetzt - Aktive Lebererkrankung und/oder abnorme Leberfunktion, definiert als Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 2 \times \text{ULN}$ und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 2 \times \text{ULN}$ und/oder Serum Total Bilirubin $> 2.0 \text{ mg/dL}$ - Vorgeschichte positiver serologischer Nachweise aktueller

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		infektiöser Lebererkrankungen inklusive Hepatitis A, B oder C - Serum Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dL (132,6 μmol/L) für Männer, $\geq 1,4$ mg/dL (123,8 μmol/L) für Frauen - Kreatinin Kinase ≥ 3 x ULN - Anämie jeglicher Kausalität, definiert als Hämoglobin $\leq 12,0$ g/dL (120 g/L) für Männer und $\leq 11,0$ g/dL (110 g/L) für Frauen - Absolute Lymphozytenzahl < 1000 Zellen/mm³ - Patienten mit abnormen Schilddrüsen-stimulierenden Hormonwerten bei der 1. Visite wurden bei freier T4 bewertet. Die an T4 abnorme Werte hatten wurde ausgeschlossen. - Kontraindikationen zur Therapie laut IB oder Beipackzettel - Vorgeschichte von Einnahme antihyperglykämischer Therapie (außer Metformin) innerhalb 8 Wochen vor <i>Screening</i> - Gebrauch anderer antihyperglykämischer Medikamente (außer Metformin) nach <i>Enrollment</i> - Behandlung mit starkem systemischen Zytochrom P450 3A4 Inhibitoren oder Induktoren oder HIV Antiviralen Medikamenten - Vorherige Behandlung mit Saxagliptin oder jeglichem DPP-4-Inhibitor - Gefangene oder Zwangseinweisung zur psychischen oder physischen Therapie - Blutplättchenzahl unter 145000 Zellen/μL
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	152 Zentren in 9 Ländern: USA (92 Zentren), Kanada (23 Zentren), Mexiko (9 Zentren), Argentinien (8 Zentren), Brasilien (7 Zentren), Puerto Rico (5 Zentren), Australien (4 Zentren), Taiwan (2 Zentren) und Chile (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Saxagliptin 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder Placebo einmal täglich, oral Metformin 500 mg, 3-5 mal täglich, oral
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Das primäre Ziel: Vergleich der Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) nach einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlung mit Saxagliptin+Metformin versus Placebo+Metformin an Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine inadäquate glykämische Kontrolle haben und derzeit nur mit Metformin (zwischen 1500 mg und 2250 mg) behandelt werden. Sekundäre Ziele: Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als <i>Add-On</i> Therapie zu Metformin gegeben nach 24-wöchiger, doppelblinder Behandlung hinsichtlich: - Veränderung von der <i>Baseline</i> des Nüchtern-Plasmaglukose Werts (NBZ) - Veränderung von der <i>Baseline</i> der AUC von 0-180 Minuten für postprandiale Glukose während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten - Anteil von Patienten die einen therapeutisch glykämischen <i>Response</i> erreichen, definiert als HbA1C <0,7% Weitere Wirksamkeitsziele: Bewertung der Unterschiede der Veränderungen von der <i>Baseline</i> nach oraler Einnahme von Saxagliptin+Metformin vs. Placebo+Metformin hinsichtlich: - AUC von 0- 180 Minuten für postprandiales Insulin, postprandiale C-Peptide und postprandialen Glukagon <i>Response</i> auf ein OGTT - B-Zell Funktion (HOMA-2 β) - Insulin Resistenz (HOMA-2IR) - Nüchtern-Insulin, -C-Peptide und - Glukagon Bewertung für beide Therapiearme das folgende nach 24 Wochen oraler doppelblinder Therapie: - Veränderung von der <i>Baseline</i> der Glukose, C-Peptide, Insulin und Glukagon Konzentrationen nach 0, 30, 60, 120 und 180 Minuten während OGTT - Veränderung von der <i>Baseline</i> in den jeweiligen Abweichungsprofilen für Glukose, C-Peptide, Insulin und Glukagon Konzentrationen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Differenz zwischen den postprandialen Werten 0 und 30, 60, 120 und 180 Minuten) - Veränderung von der <i>Baseline</i> der Insulinsensitivität und β-Zell Funktion abgeleitet aus Messungen des Insulin, C-Peptide und Glukose während OGTT - Veränderung von der <i>Baseline</i> des BMI, Taillenumfangs und Körpergewichts Anteil der Patienten, die glykämischen <i>Response</i> für alle der folgenden Kategorien erreichen: - A1C $\leq 6,5\%$ - A1C $\leq 8,0\%$ - Abnahme des HbA1c $\geq 0,5\%$ - Abnahme des HbA1c $\geq 0,7\%$ - NBZ < 110 mg/dL (6,1 mmol/L) - NBZ < 126 mg/dL (7,0 mmol/L) - 120-Minuten PBZ < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) - 120 Minuten PBZ < 200 mg/dL (11,1 mmol/L) - Prozentuale Veränderung von der <i>Baseline</i> von Nüchtern-Lipiden: TC, LDL-C, HDL-C, TG und freie Fettsäuren (FFAs) - Veränderung von der <i>Baseline</i> anderer metabolischer Marker und Interleukin-6 - Bewertung (für jede Dosis) des Anteils an Patienten die Hilfe benötigen, weil sie nicht die vorbestimmten glykämischen Ziele erreichten oder die aufgrund Mangel an Wirksamkeit an Woche 4, 6, 8, 12, 16, 20 und 24 abbrechen Sicherheitsziel: Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Jeder Vergleich zwischen den Behandlungen war auf dem 0,019 Level von Dunnett's Adjustierung, so dass die Gesamt-Typ 1 Fehlerrate auf einem 0,05 Signifikanzlevel kontrolliert wurde. Mit 153 Patienten pro Behandlung gäbe es mindestens eine Power von 90% um einen Unterschied des HbA1c

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von 0,5% zwischen den Behandlungen zu entdecken, eine Standardabweichung von 1,2% annehmend Eine <i>Dropout Rate</i> von 15% annehmend, mussten 720 Patienten (180 pro Behandlungsarm) randomisiert werden
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine formelle Zwischenanalyse geplant, aber das Data Monitoring Committee (DMC) wird Sicherheitsdaten regelmäßig reviewen und die Wirksamkeitsdaten zu einem bestimmten Zeitpunkt reviewen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Generiert und verwahrt im Randomisierungszentrum innerhalb des <i>Drug Supply Management Department</i> von BMS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In 1:1:1:1 Verhältnis, permutierte Blöcke stratifiziert nach Zentrum
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	Durch das IVRS, Geheimhaltung der Zuteilung gegeben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patient bekam Personennummer von IVRS
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?	Während der Kurzzeit Periode waren alle verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Doppel-dummy Design, identisches Aussehen von Saxagliptin und Metformin
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> <i>Lead-in</i> Analyse-Set: Alle Patienten die mindestens eine Dosis der Placebo <i>Lead-in</i> Studienmedikation erhielten Randomisiertes Analyse-Set: Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der doppelblinden Behandlung erhielten Bewertbares Analyse-Set: Teilmenge des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die nicht insofern vom Protokoll

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		abwichen als dass es den primären Endpunkt hätte beeinflussen können Behandeltes Analyse-Set: Alle Patienten die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienbehandlung während der Kurzzeit Periode erhielten Primäranalyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe als Effekt und <i>Baseline</i> Wert als Kovariante Primär-und Sekundäranalyse Sequentielle Test Prozedur mit paarweiser Typ 1 Fehlerrate von 0,05 Sekundäranalyse: Veränderung von der <i>Baseline</i>: ANCOVA, Prozentualer Anteil an Patienten mit therapeutisch glykämischem <i>Response</i>: Fisher's exakter Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach <i>Baseline</i> HbA1c <8%, ≥8% - <9% und ≥9%, außerdem Dauer von Diabetes, geografische Region, Rasse, Geschlecht, Alter, Ethnizität oder BMI
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	(Saxagliptin 2,5 mg vs. Saxagliptin 5 mg vs. Saxagliptin 10 mg vs. Placebo) a) 192 vs. 191 vs. 181 vs. 179 b) 743 (nur zusammengefasst) c) 192 vs. 191 vs. 181 vs. 179
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nur zusammengefasst: - Unerwünschte Ereignisse (n=3) - Einwilligung zurückgezogen (n=10) - <i>Lost to follow-up</i> (n=2) - Tod (n=0) - Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt (n=19) - <i>Non-Compliance</i> mit dem Protokoll (n=6) - Administrative Gründe des Sponsors (n=1) - Andere Gründe (n=2) - Schwangerschaft (n=0)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 29. Juli 2005 Studienende: 14. August 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Studie endete regulär

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

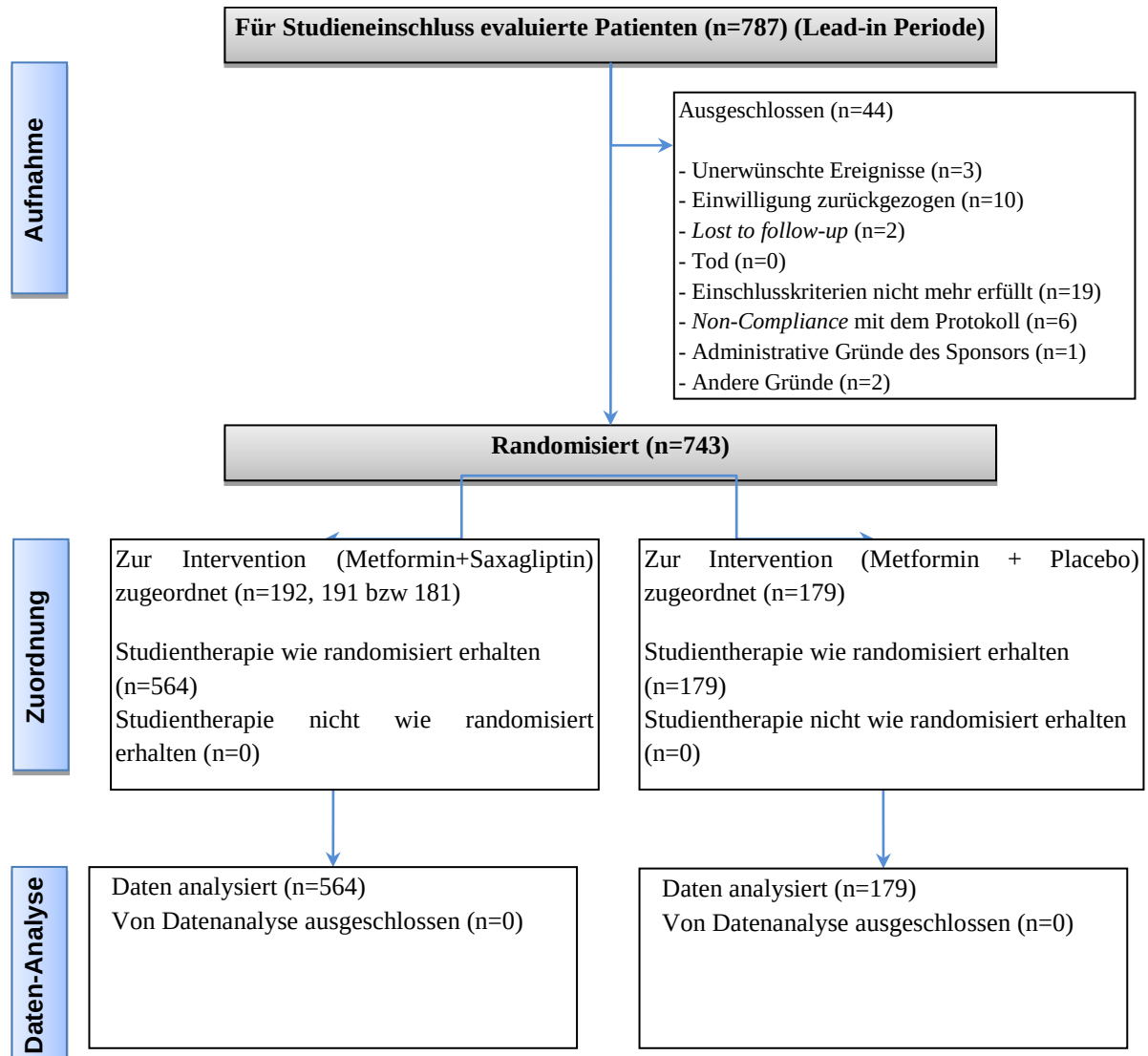


Abbildung 13: Patientenfluss in der Studie CV181014

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Frederich 2010

Item	Charakteristikum	Beschreibung
-	Hintergrund	
1	Ziel und Fragestellung	Beurteilung des relativen Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bei Behandlung mit Saxagliptin
2	Hypothesen	Es gibt kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei der Behandlung von Saxagliptin
3	Zielkriterien	- CV Events: Zahl der Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen nach MedDRA (kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und arrhythmische Kategorien, akut und ischämisch) - Inv-CV <i>death/MI/stroke</i>: Zahl der Patienten mit Tod aufgrund von kardiovaskulärem Versagen, Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall, berichtet vom Untersuchenden - CEC-<i>adjudicated</i> kardiovaskuläre Ereignisse: Zahl der Patienten mit Tod aufgrund von kardiovaskulärem Versagen, Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall, berichtet vom Untersuchenden, sowie mit Komplikationen nach MedDRA (Kategorien „Myokardinfarkt“ und „Einblutungen in das zentrale Nervensystem und zerebrovaskuläre Unfälle“)
4	Art der Ausführung	-
5	Beschreibung der Studiendesigns	8 kontrollierte Phase-II- bzw. Phase-III-Studien
6	Probanden/Patienten	Patienten mit der Diagnose Typ-2-Diabetes
-	Recherchestrategie	
		Eine formale Recherche wurde nicht durchgeführt. Die Metaanalyse basiert auf den im Entwicklungsprogramm durchgeführten klinischen Studien.
7	Qualifikation der Recherchierenden	-
8	Recherchestrategie, Zeitspanne und Schlagwörter	Alle Studien zur Zulassung in den USA
9	Arbeitsaufwand, um alle verfügbaren Studien einzuschließen, Kontakt mit den Autoren	-
10	Verwendete Datenbanken und Register	-
11	Benutzte Software, Version, besondere Funktionen	-
12	Einsatz von händischer Recherche	-
13	Liste der gefundenen und ausgeschlossenen Veröffentlichungen mit Begründung	-
14	Umgang mit nicht-englischsprachigen Artikeln	-
15	Umgang mit <i>Abstracts</i> und nicht-publizierten Studien	-
16	Beschreibung des Kontakts mit den Autoren	-

Item	Charakteristikum	Beschreibung
-	Methoden	
17	Beschreibung der Relevanz oder Eignung der Studien für die Beurteilung der Hypothesen	Keine Selektion der Studien im Hinblick auf die Zielkriterien.
18	Begründung für die Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	-
19	Dokumentation der Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	Aufschlüsselung der Daten auf individueller Patientenebene
20	Beurteilung des <i>Confounding</i>	Keine Beurteilung
21	Beurteilung der Studienqualität; Verblindung der Qualitätskontrolleure; Stratifizierung oder Regression nach möglichen Einflussgrößen auf die Studienergebnisse	Keine Beurteilung
22	Beurteilung der Heterogenität	Keine Beurteilung
23	Beschreibung der statistischen Methoden, detailliert genug zur Reproduktion	- Deskriptive Analyse der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses durch eine gewichtete Kaplan-Meier-Schätzung auf der Grundlage der individuellen Patientendaten, Gewichtung proportional zur Fallzahl in jeder Studie - Schätzung eines <i>Cox proportional hazard models</i> mit der Art der Behandlung als Einflussgröße, stratifiziert nach Studie - Meta-Analyse zur Schätzung des <i>incidence rate ratio</i> nach der exakten Methode für Poisson-Prozesse - Meta-Analyse zur Schätzung des <i>Incidence Rate Ratio</i> nach Mantel-Haenszel - Meta-Analyse zur Schätzung der Inzidenzrate
24	Bereitstellung von angemessenen Tabellen und Graphiken	- Graphische Darstellung der gepoolten Schätzern und deren Konfidenzintervalle zu allen Zielgrößen und allen Schätzern - Forest-Plot der <i>Incidence Rate Ratios</i> nach Mantel-Heanszel für den kombinierten Endpunkt Kardiovaskulärer Tod / Myokardinfarkt / Schlaganfall (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) - Überlebenskurven auf der Basis individueller Patientendaten (Kaplan-Meier) - Graphische Darstellung der Anzahl der Event-Rate (pro 1000 Personenjahre) und des Standardfehlers für den kombinierten Endpunkt Kardiovaskulärer Tod/Myokardinfarkt/Schlaganfall (gemäß Einschätzung des Prüfarztes)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Die Darstellung eines Flow-Charts ist für Meta-Analysen nicht möglich.

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Rao 2008

Item	Charakteristikum	Beschreibung
-	Hintergrund	
1	Ziel und Fragestellung	Beurteilung des Risikos für Mortalität und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Behandlung mit Metformin plus Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes
2	Hypothesen	Es gibt kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität bei der Behandlung mit Metformin plus Sulfonylharnstoffen
3	Zielkriterien	- Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen - Anzahl der Patienten mit Krankenhausaufenthalt aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen - Anzahl der verstorbenen Patienten unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache - Anzahl der verstorbenen Patienten aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen
4	Art der Ausführung	-
5	Beschreibung der Studiendesigns	Meta-Analyse mit 9 Beobachtungsstudien
6	Probanden/Patienten	Patienten mit der Diagnose Typ-2-Diabetes
-	Recherchestrategie Eine formale Recherche wurde nicht durchgeführt. Die Metaanalyse basiert auf den im Entwicklungsprogramm durchgeführten klinischen Studien.	
7	Qualifikation der Recherchierenden	-
8	Recherchestrategie, Zeitspanne und Schlagwörter	- Zeitspanne: Januar 1966 bis Juli 2007 - <i>medical subject headings</i>: “diabetes mellitus, type 2;”, “drug therapy, combination”, “drug combinations”, “sulfonylurea compounds”, “acetoexamide”, “chlorpropamide”, “tolbutamide”, “tolazamide”, “glyburide”, “glipizide”, “biguanides” und „metformin“ - Schlagwort: “glimepiride”
9	Arbeitsaufwand, um alle verfügbaren Studien einzuschließen, Kontakt mit den Autoren	Es gab keinen Kontakt mit den Autoren
10	Verwendete Datenbanken und Register	MEDLINE Datenbank
11	Benutzte Software, Version, besondere Funktionen	-
12	Einsatz von händischer Recherche	Recherche in den zitierten Referenzen der gefundenen Publikationen und Reviews
13	Liste der gefundenen und ausgeschlossenen Veröffentlichungen mit Begründung	Veröffentlichungen wurden ausgewählt nach folgenden Einschlusskriterien: - Untersuchung der Beziehung zwischen der Kombinationstherapie Metformin (biguanides) plus Sulfonylharnstoff und dem Risiko einer kardiovaskuläre Erkrankung und/oder Mortalität - Darstellung des adjustierten relative Risikos (RR) o.ä. (z.B. Hazard Ratio, Odds Ratio) sowie der dazugehörigen Varianz o.ä. - Patientenpopulation mit der Diagnose Typ-2-Diabetes 25 Studien erfüllten die Einschlusskriterien, 11 Studien

Item	Charakteristikum	Beschreibung
		berichteten nicht die Anzahl an kardiovaskulären Erkrankungen oder Mortalität als Zielgröße, 3 Studien waren doppelt publiziert und 2 beinhalteten vielfache Medikamentenkombinationen
14	Umgang mit nicht-englischsprachigen Artikeln	-
15	Umgang mit <i>Abstracts</i> und nicht-publizierten Studien	-
16	Beschreibung des Kontakts mit den Autoren	Es gab keinen Kontakt mit den Autoren
-	Methoden	
17	Beschreibung der Relevanz oder Eignung der Studien für die Beurteilung der Hypothesen	-
18	Begründung für die Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	-
19	Dokumentation der Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	Die Auswahl und Aufschlüsselung wird in der Publikation als Tabelle dokumentiert.
20	Beurteilung des <i>Confounding</i>	Die Autoren weisen auf mögliches <i>confounding</i> hin.
21	Beurteilung der Studienqualität; Verblindung der Qualitätskontrolleure; Stratifizierung oder Regression nach möglichen Einflussgrößen auf die Studienergebnisse	-
22	Beurteilung der Heterogenität	Die Autoren weisen auf die Heterogenität zwischen den einzelnen Studien hin.
23	Beschreibung der statistischen Methoden, detailliert genug zur Reproduktion	- Berechnung des gewichteten relativen Risikos zwischen der Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoffe und kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Mortalität; Gewichtung durch das Inverse der Varianz des RR in jeder Studie - Meta-Analyse mittels Modellen mit festen Effekten und zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird, unabhängig von der Kontrollgruppe - Subgruppenanalysen stratifiziert nach den Kontrollgruppen (Diät, Sulfonylharnstoffe Monotherapie oder Metformin Monotherapie) - Analyse mittels STATA Version 8.2
24	Bereitstellung von angemessenen Tabellen und Graphiken	- Forest-Plots der Meta-Analysen zu den Zielgrößen Mortalität allgemein, Mortalität aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen sowie Anzahl an kardiovaskulären Erkrankungen plus Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen - Tabelle mit den gepoolten Schätzern für das RR sowie den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für diese Zielgrößen

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Die Darstellung eines Flow-Charts ist für Meta-Analysen nicht möglich.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Selvin 2008

Item	Charakteristikum	Beschreibung
-	Hintergrund	
1	Ziel und Fragestellung	Beurteilung des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen bei Behandlung mit oralen Wirkstoffen (Sulfonylharnstoffen der zweiten Generation, Biguaniden, Thiazolidinedionen und Meglitiniden) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes
2	Hypothesen	Es gibt kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei der Behandlung mit diesen Wirkstoffen
3	Zielkriterien	- Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen - Anzahl der verstorbenen Patienten aufgrund verschiedenster Ursachen - Anzahl der verstorbenen Patienten aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen
4	Art der Ausführung	-
5	Beschreibung der Studiendesigns	Meta-Analyse mit 40 randomisierten kontrollierten Studien
6	Probanden/Patienten	Erwachsene Patienten mit der Diagnose Typ-2-Diabetes
-	Recherchestrategie Eine formale Recherche wurde nicht durchgeführt. Die Metaanalyse basiert auf den im Entwicklungsprogramm durchgeführten klinischen Studien.	
7	Qualifikation der Recherchierenden	-
8	Recherchestrategie, Zeitspanne und Schlagwörter	Zeitspanne bis Januar 2006
9	Arbeitsaufwand, um alle verfügbaren Studien einzuschließen, Kontakt mit den Autoren	-
10	Verwendete Datenbanken und Register	MEDLINE Datenbank, EMBASE Datenbank und <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
11	Benutzte Software, Version, besondere Funktionen	-
12	Einsatz von händischer Recherche	-
13	Liste der gefundenen und ausgeschlossenen Veröffentlichungen mit Begründung	Veröffentlichungen wurden ausgewählt nach folgenden Einschlusskriterien: - Veröffentlichung von Originaldaten von erwachsenen Patienten mit der Diagnose Typ-2-Diabetes - Untersuchung von gebräuchlichen Kombinationstherapien (z.B. Kombinationen von Metformin, Sulfonylharnstoffen der zweiten Generation und Thiazolidinedionen) Veröffentlichungen wurden ausgeschlossen nach folgenden Ausschlusskriterien: - Untersuchung von Kombinationstherapien mit drei oralen Wirkstoffen - Untersuchung von Therapien mit Sulfonylharnstoffen der ersten Generation - Untersuchung von Therapien mit Alpha-Glukosidase-Inhibitoren

Item	Charakteristikum	Beschreibung
		- Studien, die keine allgemeine Mortalität oder Mortalität aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen berichten - Studien mit einer Studiendauer von weniger als drei Monaten - Studien mit der Studienpopulation von weniger als 40 Probanden 7563 Publikationen wurden gefunden, 434 waren relevant für die Fragestellung und als vollständiger Text verfügbar. 142 waren randomisierte kontrollierte Studien und 40 berichteten über kardiovaskuläre Erkrankungen und/oder Mortalität.
14	Umgang mit nicht-englischsprachigen Artikeln	-
15	Umgang mit <i>Abstracts</i> und nicht-publizierten Studien	-
16	Beschreibung des Kontakts mit den Autoren	-
-	Methoden	
17	Beschreibung der Relevanz oder Eignung der Studien für die Beurteilung der Hypothesen	Die Autoren weisen darauf hin, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Studien nicht dazu entwickelt wurde, um kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Bei den meisten Studien war eine kardiovaskuläre Vorgeschichte ein Ausschlusskriterium. Bei 8 der eingeschlossenen Studien wurden kardiovaskuläre Ereignisse als primärer oder sekundärer Endpunkt erhoben.
18	Begründung für die Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	-
19	Dokumentation der Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	Die Auswahl und Aufschlüsselung wird in der Publikation als Tabelle dokumentiert.
20	Beurteilung des <i>Confounding</i>	Keine Beurteilung
21	Beurteilung der Studienqualität; Verblindung der Qualitätskontrolleure; Stratifizierung oder Regression nach möglichen Einflussgrößen auf die Studienergebnisse	Beurteilung nach dem <i>Jaded-Scale</i> .
22	Beurteilung der Heterogenität	Es wurde keine signifikante Heterogenität festgestellt. Die Autoren weisen jedoch auf die geringe Power von einem Heterogenitätstest hin.
23	Beschreibung der statistischen Methoden, detailliert genug zur Reproduktion	Meta-Analysen zur Schätzung der <i>Odds Ratio</i> nach Mantel-Haenszel und Peto für folgende Vergleiche: - Metformin versus Kontrolle (Placebo/Diät oder anderer Wirkstoff) - Metformin versus Sulfonylhurea plus Metformin - Sulfonylharnstoffe versus Kontrolle - Sulfonylharnstoffe versus Sulfonylharnstoffe plus Metformin - Rosiglitazone versus Kontrolle - Rosiglitazon plus Metformin versus Metformin - Pioglitazon versus Kontrolle - Meglitinide versus Kontrolle Die Analyse wurde durchgeführt mittels STATA SE Version 10.0.
24	Bereitstellung von angemessenen Tabellen und Graphiken	- Forest-Plots der Meta-Analysen für die Vergleiche Metformin, Sulfonylharnstoffe, Rosiglitazon und

Item	Charakteristikum	Beschreibung
		Pioglitazon versus Kontrolle zur Zielgröße Anzahl der kardiovaskulären Erkrankungen - Tabelle mit den gepoolten Schätzern für das Odds Ratio, den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie den p-Werten der Heterogenitätstests für alle oben beschriebenen Vergleiche zu allen Zielgrößen.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Die Darstellung eines Flow-Charts ist für Meta-Analysen nicht möglich.

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181014

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: CV181014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Bristol-Myers Squibb, 2007)	CSR14
Publikation (DeFronzo et al., 2009)	Pub14
Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov, 2012a) (ICTRP Search Portal, 2012a)	REG14

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR14;Pub14, REG14)

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 kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik (CSR14)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die *Double-dummy* Technik nicht zu identifizieren war (CSR14)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckersenkung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR14)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR14)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR14)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR14)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR14)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00001

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: D1680C00001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011)	CSR01
Publikation (Göke et al., 2010)	Pub01
Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov, 2012h)	REG01

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR01; Pub01, REG01)

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 kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik (CSR01)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die *Double-dummy* Technik nicht zu identifizieren war (CSR01)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckersenkung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR01)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00006

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: D1680C00006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2010)	CSR06
Studienregistereintrag (ClinicalTrials.gov, 2012b)	REG06

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR06, REG06)

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 kodierte 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 Matschig bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik (CSR06)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die *single-dummy* Technik nicht zu identifizieren war (CSR06)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckersenkung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR06)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR06)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR06)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR06)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR06)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Verzerrungspotential auf der Grundlage von Anhang 4-G ist für die Meta-Analysen von Frederich et al., 2010, Selvin et al. 2008 und Rao et al. 2008 nicht möglich.