Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

AstraZeneca GmbH

Modul 4 C

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.07.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 6
Abkürzungsverzeichnis ... 7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 10
4.2 Methodik ... 15
4.2.1 Fragestellung ... 15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 18
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 23
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 28
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 52
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 53
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 53
4.3.1.3.1.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 54
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 56

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 57
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 57
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 57
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 57
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 58
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 58
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 58
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 61
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 61
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 61
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 62
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 62
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 62
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 64
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 64
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 64
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 65
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 65
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 65
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 66
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 66
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 67
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 67
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 67
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 70
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 71
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 71
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 71
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 71
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 71
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 73
4.7 Referenzliste ... 74
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 79
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 83
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 85
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 86
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 120
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 123

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 13
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 21
Tabelle 4-3: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien 34
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation) 52
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 55
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 58
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 59
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 59
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 60
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 60

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 62
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 63
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 63
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 65
Tabelle 4-25: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 70
Tabelle 4-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 121
Tabelle 4-27 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 124

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association (Amerikanische Diabetesgesellschaft)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EG	Europäische Gemeinschaft
(e)GFR	(Geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration (Amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FEM	Fixed effects model (Modell mit festen Effekten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HR	Hazard Ratio (Risikoquotient)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate release (schnell freisetzende Wirkstoffformulierung)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)

Abkürzung	**Bedeutung**
REM	Random effects model (Modell mit zufälligen Effekten)
RevMan	Review Manager
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter-2 (Natrium-Glukose-Kotransporter 2)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Dieser Dossier-Einreichung liegt eine Typ-II-Variation zur Indikationserweiterung für die Fixkombination aus Saxagliptin und Metformin (Komboglyze®) zugrunde. Die Add-on Kombinationstherapie wurde von einer Add-on Behandlung zu Metformin+Insulin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff auf eine Add-on Behandlung zu Metformin und weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) ausgeweitet. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sprach sich am 18.05.2017 für eine Zulassungserweiterung von Komboglyze für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin aus. Die Zulassung der Indikationserweiterung wurde am 26.06.2017 erteilt.

Zu den bereits zugelassenen Kombinationstherapien mit Metformin (Zweifachtherapie, Anwendungsgebiet [AWG]-A) und mit Insulin (mit oder ohne Metformin, AWG-B) wurde für Komboglyze® bereits ein Dossier eingereicht und bewertet. Die Zulassung für die Zweifachtherapie wurde bereits am 24.11.2011 durch die Europäische Kommission erteilt. Die Zulassung für die Kombinationsbehandlung mit Insulin wurde am 24.10.2012 durch die Europäische Kommission erteilt. Demnach ist nur die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, AWG-C) von der Indikationserweiterung betroffen. Ein Teilbereich dieses AWG, die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff war bereits Gegenstand eines vorangegangenen Verfahrens und wird nun in das neue AWG integriert. Dieses berücksichtigt die Kombination von Metformin+Saxagliptin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin).

Fragestellung

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung adressiert den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze® in Kombination mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Metformin+Insulin.

Die Fragestellung lautet:

Ist für Komboglyze® in Kombination mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombinationsbehandlung mit Metformin und diesem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, als Ergänzung zu Diät und Bewegung basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin) nachweisbar und quantifizierbar?

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

Die folgenden Zielgrößen werden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Indikation Diabetes mellitus als relevant zur Beurteilung von patientenrelevanten Therapiezielen erachtet. Diese Zielgrößen sollen grundsätzlich berücksichtigt werden, sofern sie in den als relevant identifizierten Studien berichtet wurden:

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
    - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
    - Erblindung/Visusverschlechterung
    - Terminale Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
    - Amputationen
    - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
    - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
    - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
    - Blutdrucksenkung[1]
    - Gewichtsveränderung
- Hypoglykämien, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien
- Glykiertes Hämoglobin (HbA1c)[1]
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Unerwünschte Ereignisse

Angaben zum HbA1c-Wert werden als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung dargestellt und im Zusammenhang mit den Ergebnissen hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, interpretiert.

[1] Surrogatendpunkt

Datenquellen

Zur Identifizierung aller verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Metformin+Saxagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zu bewertenden Indikation wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.1 sowie Anhang 4-A und Anhang 4-B).

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

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte keine relevante RCT identifiziert wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Metformin+Saxagliptin gemäß der für die vorliegende Teilindikation AWG-C formulierten Fragestellung sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

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

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten[1] mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Therapie mit Metformin und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes-Typen Behandlungsnaive Patienten oder Patienten vorbehandelt mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit Insulin
Intervention[2]	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin und Metformin[3] (freie Kombination oder fixe Kombination) und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)	Andere Dosierungen, andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie[2]	Kombinationsbehandlung Metformin+Insulin (es werden Humaninsulin und Insulinanaloga berücksichtigt)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar

1: Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 mL/min werden ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist

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

3: Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Komboglyze® möglich ist. Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min: Saxagliptin 5 mg/Tag und Metformin ≥1.700 mg/Tag); Kreatinin-Clearance 45-59 mL/min: Saxagliptin 2,5 mg/Tag und Metformin 850-2.000 mg/Tag; Kreatinin-Clearance 30-44 mL/min: Saxagliptin 2,5 mg/Tag und Metformin 850-1.000 mg/Tag

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

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

Da die Informationsbeschaffung für das vorliegende Anwendungsgebiet keine direkt vergleichenden Studien identifizieren konnte, die einen Vergleich von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin) ermöglichen, wird auf die

Ausführungen zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen in diesem Anwendungsgebiet verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Kombinationstherapie von Komboglyze® mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die sich für einen Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zVT eignen.

Gleichwohl zeigten sich für Komboglyze® im vorliegenden Anwendungsgebiet (Dreifach-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)) im Rahmen der Zulassungsstudien diverse Vorteile gegenüber einer Placebo-Behandlung in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin). Demnach kann im Hinblick auf die hier zu bewertenden Kombinationen von einem positiven Nutzen-Risiko Verhältnis für die Patienten ausgegangen werden. Auch die Zulassungsbehörden bestätigten basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien CV181-168 und D1680L00006 ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Dreifach-Kombinationstherapie Saxagliptin+Dapagliflozin+Metformin (CV181-168), sowie für die Dreifach-Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin+Sulfonylharnstoff (D1680L00006).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit der Dreifachtherapie bestehend aus Metformin+Saxaglitptin+Sulfonylharnstoff, sowie von Metformin+Saxaglitptin+Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitor gegenüber Placebo ist im vorliegenden Anwendungsgebiet durch klinische Studien belegt und durch die Zulassungsbehörde bestätigt. Mit der Erteilung der Zulassung wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet für Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt.

Da für einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorliegen, ist in diesem Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen nicht belegbar.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Dieser Dossier-Einreichung liegt eine Typ-II-Variation zur Indikationserweiterung für die Fixkombination aus Saxagliptin und Metformin (Komboglyze®) zugrunde (EMA, 2017b; European Commission, 2017). Die Add-on Kombinationstherapie wurde von einer Add-on Behandlung zu Metformin+Insulin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff auf eine Add-on Behandlung zu Metformin und weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) ausgeweitet. Das CHMP sprach sich am 18.05.2017 für eine Zulassungserweiterung von Komboglyze für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin aus (EMA, 2017b). Die Zulassung der Indikationserweiterung wurde am 26.06.2017 erteilt (European Commission, 2017).

Zu den bereits zugelassenen Kombinationstherapien mit Metformin (Zweifachtherapie, AWG-A) und mit Insulin (mit oder ohne Metformin, AWG-B) wurde für Komboglyze® bereits ein Dossier eingereicht und bewertet (G-BA, 2016a). Die Zulassung für die Zweifachtherapie wurde bereits am 24.11.2011 durch die Europäische Kommission erteilt (European Commission, 2011). Die Zulassung für die Kombinationsbehandlung mit Insulin wurde am 24.10.2012 durch die Europäische Kommission erteilt (European Commission, 2012). Demnach ist nur die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, AWG-C) von der Indikationserweiterung betroffen. Ein

Teilbereich dieses AWG, die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff war bereits Gegenstand eines vorangegangenen Verfahrens (G-BA, 2013) und wird nun in das neue AWG integriert. Dieses berücksichtigt die Kombination von Metformin+Saxagliptin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin).

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

Intervention

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

Komboglyze® wird zweimal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (2,5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin oder 2,5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin) eingenommen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Gabe mit reduzierter Dosierung möglich. Patienten mit glomerulärer Filtrationsrate (GFR) 45-59 mL/min dürfen eine maximale Tagesdosis von 2.000 mg Metformin und 2,5 mg Saxagliptin und mit GFR 30-44 mL/min von 1.000 mg Metformin und 2,5 mg Saxagliptin erhalten. Demnach beträgt die minimale Dosierung für das Kombinationspräparat Komboglyze® 2,5 mg Saxagliptin und 850 mg Metformin einmal täglich (AstraZeneca GmbH, 2017).

Fragestellung

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung adressiert den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze® in Kombination mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Metformin+Insulin.

Die Fragestellung lautet:

Ist für Komboglyze® in Kombination mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombinationsbehandlung mit Metformin und diesem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, als Ergänzung zu Diät und

Bewegung basierend auf den Daten aus RCT, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin) nachweisbar und quantifizierbar?

Patientenpopulation

Die Fragestellung im vorliegenden Anwendungsgebiet betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Dazu werden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), 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® im Rahmen der Zulassung möglich wäre (GFR ≥60 mL/min: Saxagliptin 5 mg/Tag und Metformin ≥1.700 mg/Tag; GFR 45-59 mL/min: Saxagliptin 2,5 mg/Tag und Metformin 850-2.000 mg/Tag; GFR 30-44 mL/min: Saxagliptin 2,5 mg/Tag und Metformin 850-1.000 mg/Tag). Zudem werden Patienten mit einer GFR <30 mL/min ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (AstraZeneca GmbH, 2017).

Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird eine Kombinationsbehandlung mit Metformin und Insulin angesehen. Dies entspricht dem Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der für eine Dreifach-Kombinationstherapie in der Regel die Kombination aus Humaninsulin+Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt (G-BA (Klipper), 2012; G-BA, 2013; G-BA, 2016b). Zudem hat der G-BA in einer aktuellen Beratung in einem analog lautenden Anwendungsgebiet Humaninsulin+Empagliflozin als Option für die zweckmäßige Vergleichstherapie neben Humaninsulin+Metformin vergeben (G-BA (Wink), 2017). Für das vorliegende Anwendungsgebiet beschränkt sich diese Option jedoch auf Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung (siehe auch Modul 3 C, Abschnitt 3.1.2). **Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird im vorliegenden Dossier für den Nachweis des Zusatznutzens Metformin+Insulin herangezogen** (siehe auch Modul 3 C, Abschnitt 3.1.2).

Wie in Modul 3C, Abschnitt 3.1.2 begründet, vertritt AstraZeneca in Bezug auf die Art des Insulins die Auffassung, dass neben Humaninsulin auch Insulinanaloga einzuschließen sind. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin wird daher sowohl Evidenz mit Humaninsulin als auch solche mit Insulinanaloga berücksichtigt. Im Weiteren wird die zweckmäßige Vergleichstherapie als Metformin+Insulin bezeichnet.

Patientenrelevante Endpunkte

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

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

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Modul zugrunde liegenden Zielpopulation, für die Komboglyze® zugelassen ist (AstraZeneca GmbH, 2017): Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Therapie mit Metformin und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Intervention: Behandlung mit Saxagliptin in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg/Tag) als Kombinationstherapie mit Metformin in einer unter Anwendung von Komboglyze® erreichbaren Dosis (≥1700 mg) in Kombination mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Gabe mit reduzierter Dosierung möglich. Patienten mit GFR 45-59 mL/min dürfen eine maximale

Tagesdosis von 2.000 mg Metformin und 2,5 mg Saxagliptin und mit GFR 30-44 mL/min von 1.000 mg Metformin und 2,5 mg Saxagliptin erhalten. Demnach beträgt die minimale Dosierung für das Kombinationspräparat Komboglyze® 2,5 mg Saxagliptin und 850 mg Metformin einmal täglich (AstraZeneca GmbH, 2017).

Vergleichstherapie: Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird eine Kombinationsbehandlung mit Metformin und Insulin angesehen. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA, der für eine Dreifach-Kombinationstherapie in der Regel die Kombination aus Humaninsulin+Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt (G-BA (Klipper), 2012; G-BA, 2013; G-BA, 2016b). Wie in Abschnitt 4.2.1 dargelegt, werden hierbei Humaninsulin und Insulinanaloga berücksichtigt.

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

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
    - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
    - Erblindung/Visusverschlechterung
    - Terminale Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
    - Amputationen
    - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
    - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
    - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
    - Blutdrucksenkung[2]
    - Gewichtsveränderung
- Hypoglykämien, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien

- HbA1c[2]
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Unerwünschte Ereignisse

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf patientenrelevante Therapieziele (IQWiG, 2009a).

Darüber hinaus werden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere von Hypoglykämien. Weitere Details sind unter 4.2.5.2 näher beschrieben.

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

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

[2] Surrogatendpunkt

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten[1] mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Therapie mit Metformin und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes-Typen Behandlungsnaive Patienten oder Patienten vorbehandelt mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit Insulin
Intervention[2]	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin und Metformin[3] (freie Kombination oder fixe Kombination) und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)	Andere Dosierungen, andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie[2]	Kombinationsbehandlung Metformin+Insulin (es werden Humaninsulin und Insulinanaloga berücksichtigt)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar

1: Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 mL/min werden ausgeschlossen, da Komboglyze® in Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist

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

3: Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Komboglyze® möglich ist. Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min: Saxagliptin 5 mg/Tag und Metformin ≥1.700 mg/Tag); Kreatinin-Clearance 45-59 mL/min: Saxagliptin 2,5 mg/Tag und Metformin 850-2.000 mg/Tag; Kreatinin-Clearance 30-44 mL/min: Saxagliptin 2,5 mg/Tag und Metformin 850-1.000 mg/Tag

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Beschreibung der Suche

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wird eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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

Es werden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-A1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Kombinationsbehandlung mit Metformin+Saxagliptin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin]) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Metformin+Insulin) erlauben. Die Studien werden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

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

Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

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

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind.

Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall werden gegebenenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

das Cox-Regressionsmodell inklusive Berechnung der HR für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis die primäre präspezifizierte Analysemethode darstellt, wird im Falle von nicht berechenbaren HR auf die Berechnung von anderen Effektmaßen verzichtet und es erfolgt eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

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

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

Die folgenden Zielgrößen werden vom IQWiG in der Indikation Diabetes mellitus als relevant zur Beurteilung von patientenrelevanten Therapiezielen erachteten (IQWiG, 2009a). Diese Zielgrößen sollen grundsätzlich berücksichtigt werden, sofern sie in den als relevant identifizierten Studien berichtet werden:

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
    - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
    - Erblindung/Visusverschlechterung
    - Terminale Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
    - Amputationen
    - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
    - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
    - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
    - Blutdrucksenkung[6]
    - Gewichtsveränderung
- Hypoglykämien, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien
- HbA1c[6]
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Unerwünschte Ereignisse

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

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

[6] Surrogatendpunkt

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten und damit patientenrelevanten Endpunkten. Die Gesamtmortalität wird in der Regel anhand der Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache oder als Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Folgekomplikationen und Mortalität

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislauferkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie mit drohender Erblindung sowie diabetischer Fuß mit drohender Amputation (Häussler et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für diese Erkrankungen ist bei Diabetikern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Häussler et al., 2010; Kellerer und Häring, 2011 ; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Folgeerkrankungen führen zu einer gegenüber Nicht-Diabetikern deutlichen Verminderung der Lebenserwartung um durchschnittlich 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel und Schultz, 2004). Zu den wichtigen Therapiezielen für Typ-2-Diabetes mellitus gehört daher auch die Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität sowie die Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) und die Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; G-BA, 2016d).

Kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

Die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität wird neben der Anzahl an Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis ggf. auch anhand kombinierter Endpunkte bewertet. Bei Endpunkten zur kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität sind in klinischen Studien häufig nur niedrige Ereignisraten zu verzeichnen. Kombinierte Endpunkte stellen hierbei eine gängige Methode zur Erhöhung der statistischen Power dar, um potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen zu erfassen (Cutlip et al., 2007; Gomez et al., 2014). In der Richtlinie für die Durchführung von klinischen Studien im Bereich Diabetes mellitus der European Medicines Agency (EMA) (Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus) werden kombinierte Endpunkte zur Erfassung der kardiovaskulären Sicherheit von Antidiabetika ebenfalls befürwortet (EMA, 2012). Auch gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2015) sind kombinierte Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens einsetzbar. Gemäß IQWiG müssen alle im Berichtsplan definierten Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts ebenfalls dargestellt werden. Die definierten Einzelkomponenten müssen patientenrelevante Endpunkte darstellen und von vergleichbarer Schwere sein.

Stationäre Behandlungen

Für stationäre Behandlungen (Hospitalisierungen) werden der Anteil an Patienten mit stationärem Aufenthalt und die Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte berichtet. Weiterhin wird der Anforderung des G-BA entsprochen, die Ursachen für die Hospitalisierungen mit anzugeben und den Endpunkt entsprechend detailliert darzustellen (G-BA (Löbker), 2014).

Blutdrucksenkung

Darüber hinaus wird die Blutdrucksenkung als Änderung im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für den Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 sind häufig assoziiert, die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens der beiden Erkrankungen wird in Deutschland mit bis zu 80% angegeben (Standl et al., 2000; Wittchen et al., 2007; Bramlage et al., 2010). Hypertensive Diabetiker haben im Vergleich zu normotensiven Nicht-Diabetikern ein 4-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Standl et al., 2000) und werden deshalb Hoch-Risikogruppen zugeordnet, bei denen mit einer 20-30%igen Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren mit einem kardiovaskulären Ereignis zu rechnen ist. Hypertonie gilt als einer der stärksten prognostischen Faktoren für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse existiert eine lineare Relation (Mancia, 2007). Eine Korrelation existiert auch zwischen Bluthochdruck und mikrovaskulären Komplikationen, der Hypertonus gilt als Progressionsfaktor für Retinopathie und Nephropathie (Adler et al., 2000; Standl et al., 2000).

Gewichtsveränderungen

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsgebiet Typ-2-Diabetes mellitus explizit dargestellt (IQWiG, 2009a). Da Typ-2-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 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Daher werden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet.

Weitere Folgekomplikationen

Zusätzlich werden die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte operationalisiert:

- Erblindung/Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie): Zeit bis zur ersten dokumentierten Laserbehandlung

aufgrund des Fortschreitens und/oder der Verschlechterung der diabetischen Retinopathie oder anderer lokaler Behandlung der diabetischen Retinopathie

- Terminale Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit: Zeit bis zum ersten renalen Ereignis bzw. Zeit von der Randomisierung bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation

- Amputationen: Zeit bis zur ersten Amputation

- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität: Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation

Hypoglykämien und HbA1c

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung werden symptomatische Hypoglykämien als für den Patienten relevant eingestuft, da diese vom Patienten bemerkt werden und für ihn belastend sind. Im vorliegenden Dossier wird dieser Endpunkt daher zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, basierend auf der EMA-Definition von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien: Diese fordert sowohl das Auftreten von Symptomen als auch einen Blutzuckerwert ≤70 mg/dL (EMA, 2012). Auch die American Diabetes Association (ADA) verwendet in ihren Leitlinien einen Blutzuckerwert ≤70 mg/dL als Grenzwert, ab dem die Anwendung von schnellwirksamen Kohlenhydraten und eine Dosisanpassung der blutzuckersenkenden Arzneimittel angezeigt sein kann und der häufig mit Hypoglykämie-Symptomen einhergeht (American Diabetes Association, 2017). Die ADA nennt mehrere Gründe für diesen Grenzwert: Zum einen setzt bei Gesunden bei einem Blutzuckerwert von 65-70 mg/dL eine Gegenregulation ein. Vor allem aber führt das wiederholte Auftreten von Blutzuckerwerten ≤70 mg/dL dazu, dass die sympathoadrenale Reaktion auf Hypoglykämien und damit auch die Symptome abgeschwächt werden. Als Folge davon nehmen Patienten Hypoglykämien nicht mehr als solche wahr und können unter Umständen nicht rechtzeitig darauf reagieren (Workgroup on Hypoglycemia, 2005).

Der G-BA schließt sich der europaweiten Methodik an, indem er sich im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden hinsichtlich der Definition von Hypoglykämien auf die EMA und damit ebenfalls auf das Auftreten von Symptomen sowie den Grenzwert von ≤70 mg/dL bezieht (G-BA, 2014). Auch in den letzten G-BA-Beschlüssen in der Indikation Diabetes wurden symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤70 mg/dL vom G-BA berücksichtigt (G-BA, 2015; G-BA, 2016c). Das vorliegende Dossier folgt somit der aktuell gültigen Definition der EMA und des G-BA. Für die Nutzenbewertung werden daher symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤70 mg/dL zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich werden symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert ≤50 mg/dL dargestellt, da diese Operationalisierung aufgrund der niedrigeren Blutzuckerschwelle eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt (G-BA, 2016c).

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

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

Tabelle 4-3: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien

Ergebnis für die Einzelendpunkte		**Ergebnis der gemeinsamen Betrachtung – Bewertung des Zusatznutzens**
Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	**Hypoglykämierate**	
Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen[1]
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen[2]
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen[1]
Nachteil	Nachteil	Schaden

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

Wie Tabelle 4-3 zu entnehmen ist, muss bei der gemeinsamen Betrachtung dieser Endpunkte im Vergleich zum aktiven Komparator (Zusatznutzen) vor allem eine Verbesserung der Therapieverträglichkeit in Bezug auf die Hypoglykämierate bewirkt werden. Der Effekt auf den Parameter HbA1c wird als nachrangig gegenüber dem Effekt auf die Hypoglykämierate angesehen, da beide Substanzen ein blutzuckersenkendes Potenzial aufweisen müssen, um eine Zulassung zur Blutzuckerkontrolle zu erlangen, und die Patientenrelevanz der HbA1c-Senkung durchaus in Frage gestellt wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

Die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit zählt zu den Therapiezielen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes-Patienten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als auch nach Ansicht des IQWiG zu den patientenrelevanten Endpunkten und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (Bundesministerium für Gesundheit, 2010; IQWiG, 2015). Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen verschiedene generische sowie krankheitsspezifische Fragebögen zur Verfügung. Zu den generischen Fragebögen gehört beispielsweise der weit verbreitete Short Form (36) Health Survey (SF-36)-Fragebogen (Ware und Sherbourne, 1992). Dieser Fragebogen wurde dafür entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in speziellen Populationen mit diversen chronischen Erkrankungen (darunter auch Diabetes (Nerenz et al., 1992)) zu erfassen. Der Fragebogen deckt alle wichtigen

Dimensionen der allgemeinen Lebensqualität mit den Dimensionen Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden ab. Als krankheitsspezifischer Fragebogen für Diabetes mellitus kann z. B. der Hypoglycaemia Fear Survey (Stargardt et al., 2009) herangezogen werden, um die krankheitsspezifische Lebensqualität zu adressieren. Bezüglich der Therapiezufriedenheit steht im Bereich Diabetes mellitus unter anderem der Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Status (DTSQ) zur Verfügung (Bradley, 1994).

Unerwünschte Ereignisse

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (Good Clinical Practice [GCP]; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6) erhoben (International Conference on Harmonisation, 1996). Diesbezüglich werden alle von Patienten berichteten unerwünschten Ereignisse verbatim erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Die Erhebung dieses Endpunkts ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofils ausgelegt. Laut IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (IQWiG, 2015).

Zur Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtraten unerwünschter sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie die Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse betrachtet. Zusätzlich werden, wie vom G-BA in einem Beratungsgespräch zu Komboglyze® gefordert, unerwünschte Ereignisse auf System Organ Class-Basis dargestellt (G-BA (Löbker), 2014).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Untersuchung der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext werden Daten aus dem IMS® Disease Analyzer (Datenstand 11/2015) ausgewertet. Der IMS® Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück (anonymisierte Daten). Das Tool beinhaltet mehr als 2.500 Praxen mit Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Es werden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die über 18 Jahre alt sind. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass eine Fixkombination mit Metformin besteht. Folgende Parameter werden ausgewertet (jeweils MW, SD): Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[7] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[9] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt:

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

z. B. das Ersetzen fehlender Werte untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Alter
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Länder bzw. Regionen
- Ggf. präspezifizierte Subgruppen

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

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

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[14].

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

[10] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[11] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[12] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[13] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[14] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[15].

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

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

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

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

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

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

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR, sowie die HR. Für Vergleiche dichotomer Variablen wird das vom G-BA präferierte OR dargestellt und für die Berechnung des indirekten Vergleiches herangezogen. Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
D1680L00006 (CV181-117)	Ja	Ja	Abgeschlossen	24 Wochen	Vorbehandlung (Metformin+ Sulfonylharnstoff) +Saxagliptin (5 mg) Vorbehandlung +Placebo
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	Nein	Ja	Abgeschlossen	4 Jahre	Vorbehandlung (jegliche) +Saxagliptin (2,5 und 5 mg) Vorbehandlung +Placebo
CV181-142	Nein	Ja	Abgebrochen	6 Wochen	Vorbehandlung (Metformin± Sulfonylharnstoff) +Saxagliptin (5 mg) Vorbehandlung +Placebo
CV181-168	Ja	Ja	Abgeschlossen	zusätzliche open-label Vorbehandlung: 16 Wochen Behandlungs-phase: 24 Wochen Verlängerungs-phase: bis 52 Wochen	Vorbehandlung (Metformin) +zusätzliche Vorbehandlung (Dapagliflozin) +Saxagliptin (5 mg) Vorbehandlung +zusätzliche Vorbehandlung +Placebo

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

Der Studienstatus ist zum 08.06.2017 abgebildet.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
D1680L00006	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
D1680C00003	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
CV181-142	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
CV181-168	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu Saxagliptin am 09.06.2017 ergab insgesamt 1.380 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 336 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 1.044 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden alle 1.044 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Es wurden keine Publikationen für relevante Studien, in denen Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Metformin+Saxagliptin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) behandelt wurden, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Insulin, identifiziert.

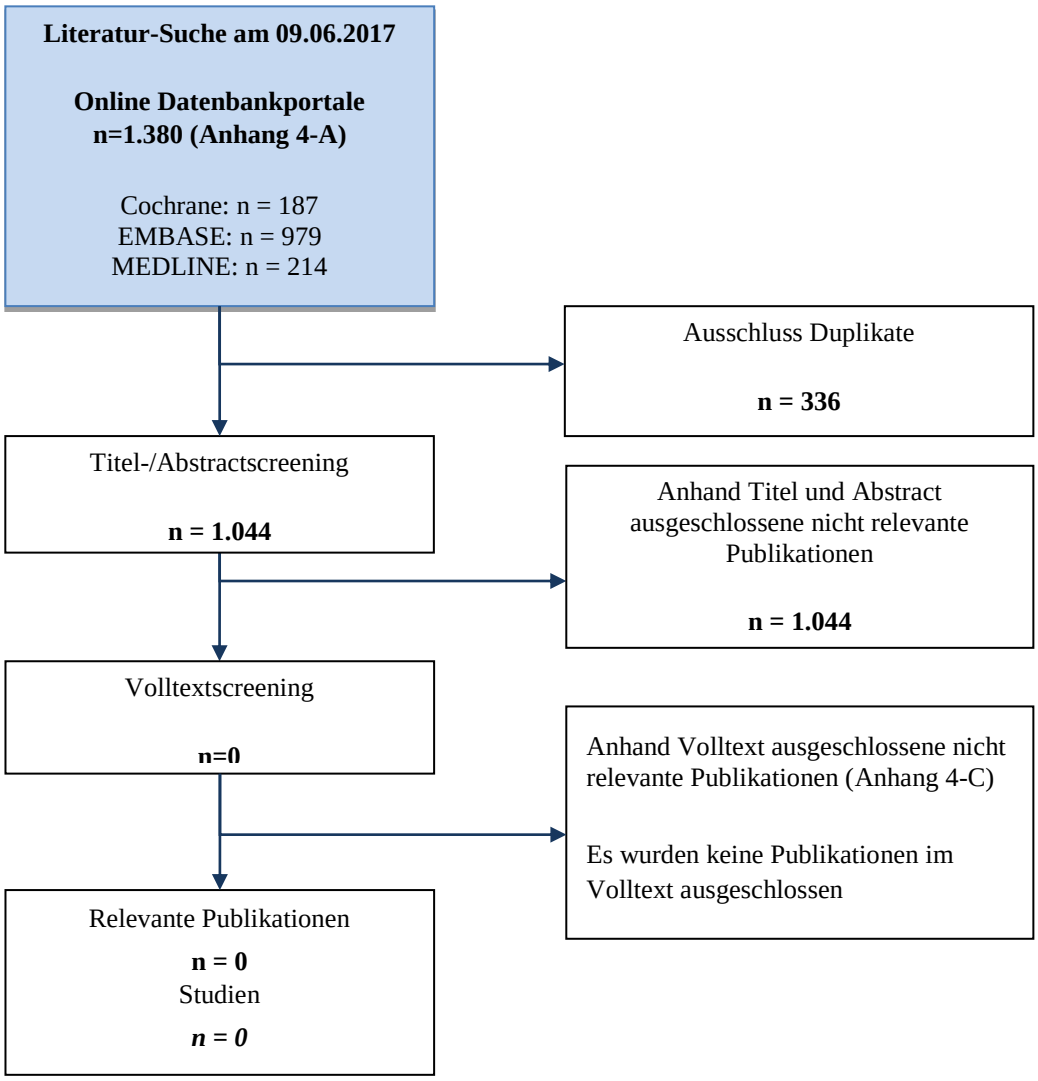

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Recherche wurde am 08.06.2017 durchgeführt. Es konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Im Studienpool sind keine Studien enthalten, da keine relevanten Studien identifiziert werden konnten.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

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

Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden, in der klinische Daten zur Anwendung von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden, in der klinische Daten zur Anwendung von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: 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 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen vorgelegt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden, in der klinische Daten zur Anwendung von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Für die Kombinationstherapie von Komboglyze® mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die sich für einen Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zVT eignen.

Gleichwohl zeigten sich für Komboglyze® im vorliegenden Anwendungsgebiet (Dreifach-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)) im Rahmen der Zulassungsstudien diverse Vorteile gegenüber einer Placebo-Behandlung in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin). Demnach kann im Hinblick auf die hier zu bewertenden Kombinationen von einem positiven Nutzen-Risiko Verhältnis für die Patienten ausgegangen werden. Auch die Zulassungsbehörden bestätigten basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien CV181-168 und D1680L00006 ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus Metformin+Saxagliptin+SGLT-2-Inhibitor (CV181-168), sowie für die Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus Metformin+Saxagliptin+Sulfonylharnstoff (D1680L00006) (EMA, 2013; EMA, 2017a).

In der doppelblinden Phase-III-Studie CV181-168 wurde eine Dreifachtherapie bestehend aus Saxagliptin (5 mg täglich) mit Metformin und Dapagliflozin verglichen mit einer Therapie bestehend aus einem Placebo und einer Kombination aus Dapagliflozin und Metformin. In die Studie wurden Typ-2-Diabetes-Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker durch Metformin und Dapagliflozin unzureichend kontrolliert war. Die Studie wies eine doppelblinde Behandlungsphase von 24 Wochen, gefolgt von einer patientenblinden Behandlungsphase von weiteren 28 Wochen auf (Bristol-Myers Squibb, 2014; Bristol-Myers Squibb, 2015).

Die Ergebnisse der Studienpopulation der Studie CV181-168 stellen sich wie folgt dar:

- die Dreifachkombination Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin führte zu einer statistisch signifikant besseren Reduktion des HbA1c-Wertes im Vergleich zur Kombination mit Placebo (Woche 24: MWD [95%-KI] -0,35 [-0,52;-0,18]; Woche 52: -0,42 [-0,64;-0,20]).

- Insgesamt erreichten mehr Patienten unter der Dreifachtherapie einen HbA1c-Wert von unter 7% als unter einer Placebo-Behandlung (Woche 24: 35,3% vs. 23,1%; Woche 52: 29,3% vs. 13,1%, jeweils adjustiert nach dem HbA1c-Ausgangswert).

- Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bis Woche 24 trat in der Dreifachkombinations-Gruppe bei 1,3% der Patienten und in der Placebo-Gruppe bei 2,5% der Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf; bis Woche 52 traten keine weiteren Hypoglykämien auf. Schwere Hypoglykämien traten bis Woche 52 bei keinem Patienten auf.

- Es zeigte sich eine vergleichbare leichte Gewichtsreduktion in beiden Behandlungsgruppen; (MWD [95%-KI] Woche 24: -0,46 [-1,13;0,21] vs. -0,77 [--1,43;-0,11]; Woche 52: -0,80 [-1,88;-0,38] vs. -1,30 [-2,08;-0,92]).

- Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (58,2% in der Dreifachkombinations-Gruppe vs. 58,0% in der Placebo-Gruppe), der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (4,6% vs. 6,8%) und der Studienabbrüche

aufgrund unerwünschter Ereignisse (2,0% vs. 3,1%) waren die beiden Behandlungsgruppen nach 52 Wochen vergleichbar.

In der doppelblinden Phase-III-Studie D1680L00006 wurde eine Kombinationstherapie aus Saxagliptin (5 mg täglich) mit Metformin und Sulfonylharnstoff verglichen mit einer Kombinationstherapie aus einem Placebo mit Metformin und Sulfonylharnstoff. In die Studie wurden Typ2-Diabetes-Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker durch Metformin und Sulfonylharnstoff unzureichend kontrolliert war. Die Studie wies eine doppelblinde Behandlungsphase von 24 Wochen auf (AstraZeneca, 2012).

Die Ergebnisse der Studienpopulation der Studie D1680L00006 stellen sich wie folgt dar:

- Die Kombination Metformin+Saxagliptin+Sulfonylharnstoff führte zu einer statistisch signifikant besseren Reduktion des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo (MWD [95%-KI]: -0,66 [-0,86;-0,47]).

- Insgesamt erreichten mehr Patienten unter Kombinationsbehandlung mit Metformin+Saxagliptin+ Sulfonylharnstoff einen HbA1c-Wert von unter 7% als unter einer Placebo-Behandlung (Woche 24: 30,7% vs. 9,4%).

- Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bis Woche 24 trat in der Saxagliptin - Gruppe bei 10,1% der Patienten und in der Placebo-Gruppe bei 6,3% der Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf. Schwere Hypoglykämien traten bei keinem Patienten auf.

- Es zeigte sich eine vergleichbare geringfügige Gewichtsveränderung in beiden Behandlungsgruppen (Mean±SD Woche 24: Saxagliptin 0,2±2,25 kg, Placebo -0,6±2,08 kg).

- Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (62,8% in der Saxagliptin-Gruppe vs. 71,7% in der Placebo-Gruppe), der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (2,3% vs. 5,5%) und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (0,8% vs. 2,3%) waren die beiden Behandlungsgruppen nach 24 Wochen vergleichbar.

Der medizinische Nutzen von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) wurde somit mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin sowie anhand patientenrelevanter Endpunkte für die Kombinationstherapie von Saxagliptin mit Metformin+Sulfonylharnstoff und mit Metformin+DPP-4-Inhibitor im Zulassungsprozess ausführlich dargestellt und belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit der Dreifachtherapie bestehend aus Metformin+Saxaglitptin+Sulfonylharnstoff, sowie von Metformin+Saxaglitptin+SGLT-2-Inhibitor gegenüber Placebo ist im vorliegenden Anwendungsgebiet durch klinische Studien belegt und durch die Zulassungsbehörde bestätigt. Mit der Erteilung der Zulassung wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet für Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt.

Da für einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorliegen, ist in diesem Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen nicht belegbar.

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 4-25: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, unter Ausschluss von Patienten mit einer GFR <30 mL/min	Zusatznutzen nicht belegbar
GFR: Glomeruläre Filtrationsrate	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[16], Molenberghs 2010[17]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

[16] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[17] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[18]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[19]) 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 konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden, in der klinische Daten zur Anwendung von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet werden. Daher wurden keine Studiendaten dargestellt, und somit wird auf eine Begründung zur Verwendung von Surrogatendpunkten verzichtet.

[18] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[19] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Es wurden keine Studien eingeschlossen.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A., et al. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ,* 321**,** 412-9.

[2] American Diabetes Association 2017. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care,* 40**,** S48-S56.

[3] AstraZeneca 2012. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control with the Combination of Metformin and Sulfonylurea. *Clinical Study Report D1680L00006*.

[4] AstraZeneca GmbH 2017. Fachinformation Komboglyze® (Metformin+Saxagliptin), Stand 06/2017.

[5] Bradley, C. 1994. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. *In:* BRADLEY, C. (Hrsg.) *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice.* Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers.

[6] Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., et al. 2010. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovasc Diabetol,* 9**,** 53.

[7] Bristol-Myers Squibb 2014. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of triple therapy with saxagliptin added to dapagliflozin in combination with metformin compared to therapy with placebo added to dapagliflozin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin and dapagliflozin. *Final Clinical Study Report CV181-168.*

[8] Bristol-Myers Squibb 2015. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of triple therapy with saxagliptin added to dapagliflozin in combination with metformin compared to therapy with placebo added to dapagliflozin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin and dapagliflozin. *Final Short-term + Long-term Clinical Study Report CV181-168.*

[9] Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., et al. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology,* 50**,** 683-91.

[10] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014.

[11] Bundesministerium für Gesundheit. 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b

SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). *BGBl. I S. 2324* [Online]. Verfügbar: http://bundesrecht.juris.de/am-nutzenv/ [Aufgerufen am 22.06.2017].

[12] Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., et al. 2007. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation,* 115**,** 2344-51.

[13] Deeks, J. J., Higgins, J. P. & Altman, D. G. 2008. *Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, The Cochrane Collaboration.

[14] EMA. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].

[15] EMA. 2013. CHMP Assessment Report - Type II Variation - Triple (Metformin+Saxagliptin+Sulfonylurea) - 17 January 2013. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002059/WC500144470.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].

[16] EMA. 2017a. CHMP extension of indication variation assessment report - Combination with other diabetes medicines - 18 May 2017

[17] EMA. 2017b. CHMP: Summary of opinion (post authorisation) - Komboglyze. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002059/WC500228076.pdf [Aufgerufen am 14.06.2017].

[18] European Commission 2011. Commission implementing desision of of 24.11.2011 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Komboglyze - saxagliptin / metformin", a medicinal product for human use.

[19] European Commission 2012. Commission implementing desision of 24.10.2012 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2011)8840(final) for "Komboglyze - saxagliptin / metformin", a medicinal product for human use.

[20] European Commission 2017. Commission implementing decision (26.06.2017) amending the marketing authorisation granted by Decision C(2011)8840(final) for "Komboglyze - saxagliptin / metformin", a medicinal product for human use.

[21] FDA. 2008. Guidance for Industry - Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention - DRAFT GUIDANCE. Verfügbar: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory%20Information/Guidances/ucm071624.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].

[22] G-BA. 2013. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_TrG.pdf [Aufgerufen am 08.06.2017].

[23] G-BA. 2014. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) vom 23. Januar

2014. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1899/2014-01-23_AM-RL-III_Studie%20%C2%A792-Glinide_BAnz.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].

[24] G-BA. 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].

[25] G-BA. 2016a. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. 15. Dezember 2016. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4134/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244_TrG.pdf [Aufgerufen am 08.06.2017].

[26] G-BA. 2016b. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin. 15. Dezember 2016. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].

[27] G-BA. 2016c. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 15. Dezember 2016. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].

[28] G-BA. 2016d. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) - Servicedokument zum Beschluss vom 21. Januar 2016 (Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation)). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3805/DMP-A-RL_2016-01-21_Servicedokument_Aenderungen-Anlagen-2und8.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].

[29] G-BA (Löbker) 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-081, Saxagliptin+Metformin.

[30] G-BA (Wink) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß, § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-017, Dapagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.

[31] G-BA (Klipper) 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

[32] Gomez, G., Gomez-Mateu, M. & Dafni, U. 2014. Informed choice of composite end points in cardiovascular trials. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes,* 7**,** 170-8.

[33] Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. *In:* DE, D. (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

[34] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ,* 327**,** 557-60.
[35] International Conference on Harmonisation. 1996. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). Verfügbar: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].
[36] IQWiG. 2009a. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0. Verfügbar: http://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].
[37] IQWiG. 2009b. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2 *IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 65* [Online], Auftrag A05-08 Version 1.0 Stand: 14.10.2009. Verfügbar: www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].
[38] IQWiG. 2013. IQWiG-Berichte – Nr. 152: Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13_A12-16_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].
[39] IQWiG. 2015. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015. Verfügbar: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].
[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] Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. *In:* HÄRING HU, G. B., MÜLLER-WIELAND D, USADEL KH, MEHNERT H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis.* 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
[42] Mancia, G. 2007. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *The American journal of cardiology,* 100**,** 3J-9J.
[43] Manuel, D. G. & Schultz, S. E. 2004. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes Care,* 27**,** 407-14.
[44] Nerenz, D. R., Repasky, D. P., Whitehouse, F. W., et al. 1992. Ongoing assessment of health status in patients with diabetes mellitus. *Medical care,* 30**,** MS112-24.
[45] 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.
[46] Standl, E., Fuchs, C. H., Parandeh-Shab, F., et al. 2000. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. Verfügbar: http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGHyper.pdf [Aufgerufen am 27.06.2017].
[47] Stargardt, T., Gonder-Frederick, L., Krobot, K. J., et al. 2009. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health and quality of life outcomes,* 7**,** 91.

[48] UK Prospective Diabetes Study Group 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet,* 352**,** 854-65.

[49] Ware, J. E., Jr. & Sherbourne, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care,* 30**,** 473-83.

[50] Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T., et al. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. Verfügbar: http://www.detect-studie.de [Aufgerufen am 22.06.2017].

[51] 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.

[52] Workgroup on Hypoglycemia, A. D. A. 2005. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care,* 28**,** 1245-9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[20]] – 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

[20] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.06.2017
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials bis April 2017
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	17.753
2	diabet*.mp.	46.390
3	NIDDM.mp.	977
4	T2DM.mp.	2.659
5	1 or 2 or 3 or 4	46.569
6	saxagliptin.mp.	197
7	onglyza.mp.	5
8	komboglyze.mp.	0
9	6 or 7 or 8	197
10	5 and 9	187

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.06.2017
Zeitsegment	1947 bis 08.06.2017
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Diabetes Mellitus/	808.217
2	diabet*.mp.	954.529
3	NIDDM.mp.	8.109
4	T2DM.mp.	23.481
5	1 or 2 or 3 or 4	959.624
6	saxagliptin.mp.	2.347
7	onglyza.mp.	267
8	komboglyze.mp.	9
9	6 or 7 or 8	2.351
10	5 and 9	2.159
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.456.687
12	10 and 11	979

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.06.2017
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006). Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Diabetes Mellitus/	377.068
2	diabet*.mp.	594.386
3	NIDDM.mp.	6.994
4	T2DM.mp.	13.200
5	1 or 2 or 3 or 4	596.323
6	saxagliptin.mp.	550
7	onglyza.mp.	10
8	komboglyze.mp.	0
9	6 or 7 or 8	551
10	5 and 9	488
11	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	819.209
12	10 and 11	214

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	08.06.2017
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Saxagliptin OR BMS-477118) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	79

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	08.06.2017
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND ALL [Recruitment status] AND (Saxagliptin OR BMS-477118) [Intervention]
Treffer	133

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.06.2017
Suchstrategie	Diabetes AND (Saxagliptin OR BMS-477118) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	33

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	08.06.2017
Suchstrategie	(?Saxagliptin? [Active Substance] ODER ?BMS-477118? [Active Substance]) UND Diabetes [Medical condition] UND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden in der bibliografischen Literaturrecherche keine im Volltext gesichteteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge
Clinicaltrials.gov	79	79 (Position 1-79)	0
ICTRP	133	133 (Position 80-212)	0
EU-CTR	33	33 (Position 213-245)	0
PharmNet.Bund	13	13 (Position 246-258)	0
Summe	Σ=258	Σ=258	Σ=0

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT00121641	Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121641	Falsche Population
2.	NCT00121667	Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121667	Falsche Population
3.	NCT00295633	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With TZD Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295633	Falsche Population
4.	NCT00313313	A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313313	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
5.	NCT00316082	Study of BMS-477118 as Monotherapy With Titration in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00316082	Falsche Population
6.	NCT00327015	A Phase 3 Study of BMS-477118 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327015	Falsche Population
7.	NCT00374907	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00374907	Falsche Population
8.	NCT00575588	52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575588	Falsche Population
9.	NCT00614939	Treatment Effect of Saxagliptin Compared With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614939	Falsche Vergleichstherapie
10.	NCT00661362	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661362	Falsche Intervention
11.	NCT00666458	18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Studiendauer zu kurz
12.	NCT00683657	Safety and Efficacy Study of Subjects That Are Taking Saxagliptin Added Onto Metformin XR Compared to Subjects Taking Metformin XR Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683657	Falsche Population
13.	NCT00698932	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698932	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
14.	NCT00757588	Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757588	Falsche Population
15.	NCT00857558	A Phase 2 Study of OPC-262 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857558	Falsche Vergleichstherapie
16.	NCT00885378	Efficacy and Safety Study of Saxagliptin + Metformin Immediate Release (IR) Versus Metformin IR Alone in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885378	Falsche Intervention
17.	NCT00918138	Study To Evaluate 24 Hour Blood Sugar Control (24-hour Mean Weighted Glucose) In Subjects That Are Taking Saxagliptin 5 mg Added Onto Metformin XR 1500 XR mg Compared To Subjects Taking Metformin XR 1500 mg Up-titrated To Metformin XR 2000 mg. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918138	Studiendauer zu kurz
18.	NCT00918879	Evaluate Saxagliptin in Adult Indian Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918879	Falsche Population
19.	NCT00950599	Study of Multiple Doses of Saxagliptin (BMS-477118). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950599	Falsche Population
20.	NCT00960076	An 18 Week Efficacy and Safety Study of Saxagliptin and Metformin XR Combination in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960076	Studiendauer zu kurz
21.	NCT01006590	Efficacy and Tolerability of Saxagliptin add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006590	Falsche Intervention
22.	NCT01006603	Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006603	Falsche Population
23.	NCT01107886	Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107886	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
24.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128153	Falsche Vergleichstherapie
25.	NCT01162876	A Clinical Pharmacology Study of Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162876	Keine RCT
26.	NCT01204775	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204775	Falsche Population
27.	NCT01206647	Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206647	Falsche Population
28.	NCT01242228	A Study to Assess the Safety and Efficacy of ASP1941 in Combination With Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Keine RCT
29.	NCT01267448	Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01267448	Falsche Population
30.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319357	Falsche Vergleichstherapie
31.	NCT01434186	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination With Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434186	Falsche Population
32.	NCT01527747	Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527747	Falsche Vergleichstherapie
33.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552018	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
34.	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007	Falsche Vergleichstherapie
35.	NCT01608724	The Efficacy and Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608724	Keine RCT
36.	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059	Falsche Vergleichstherapie
37.	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320	Falsche Vergleichstherapie
38.	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using “Biphase-Hyperglycemic Clamp”. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Falsche Population
39.	NCT01765270	Mechanistic Assessment of the Properties of Saxagliptin in Subjects Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765270	Falsche Vergleichstherapie
40.	NCT01768208	Metabolomic Variations in the Saxagliptin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768208	Falsche Population
41.	NCT01782261	Incretin Effect on the Immunological Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782261	Falsche Population
42.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922817	Falsche Population
43.	NCT01960205	Effect of Saxagliptin on Pre-Diabetes Mellitus and Obesity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960205	Falsche Population
44.	NCT02024477	Effect of Saxagliptin on EPCs as a Cellular Biomarker for Evaluating Endothelial Dysfunction in Early T2DM Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024477	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
45.	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Falsche Population
46.	NCT02104739	Effects of Antidiabetic Medications on the Postprandial State in Prediabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104739	Falsche Population
47.	NCT02104804	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104804	Falsche Population
48.	NCT02182895	Safety and Efficacy of Saxagliptin for Glycemic Control in Non-Critically Ill Hospitalized Patient. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182895	Falsche Intervention
49.	NCT02243176	24-Week, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Open-label, Active Controlled Phase IV Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Saxagliptin Compared With Acarbose When in Combination With Metformin in Patients With T2D Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243176	Falsche Population
50.	NCT02273050	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin IR Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Drug Naive Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273050	Falsche Population
51.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapytients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280486	Falsche Population
52.	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
53.	NCT02285985	Effects of Saxagliptin on Adipose Tissue Inflammation in Humans. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285985	Falsche Population
54.	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081	Falsche Vergleichstherapie
55.	NCT02307695	The Effect of Saxagliptin on Glucose Fluctuation and Immune Regulation in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307695	Falsche Population
56.	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Falsche Vergleichstherapie
57.	NCT02315495	Combining Saxagliptin and Acarbose to Improve Postprandial Glycaemia in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315495	Falsche Population
58.	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Falsche Population
59.	NCT02377388	Saxagliptin and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377388	Falsche Population
60.	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Falsche Population
61.	NCT02407899	Protective Effects of Saxagliptin (And Vitamin D3) on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407899	Falsche Population
62.	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long -Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
63.	NCT02462369	Saxagliptin's Effects on Microalbuminuria Improvement in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462369	Falsche Vergleichstherapie
64.	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404	Falsche Population
65.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481479	Falsche Vergleichstherapie
66.	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Falsche Vergleichstherapie
67.	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935	Falsche Vergleichstherapie
68.	NCT02551874	A 24-week Open-Label, Phase 3b Trial With a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects withType 2 Diabetes Who Have Glycemic Control on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874	Falsche Intervention
69.	NCT02583438	Evaluate the Effect of Saxagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583438	Falsche Population
70.	NCT02597101	Anti-Inflammatory Small Drug Adjunctive Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597101	Falsche Vergleichstherapie
71.	NCT02605772	Safety and Efficacy of Acarbose+Saxagliptin Compared With Metformin+Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605772	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
72.	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094	Falsche Vergleichstherapie
73.	NCT02742233	Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Facilitate Healing of Diabetic Ulcers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742233	Falsche Population
74.	NCT02765204	A Single-dose Cross-over Study to Assess Direct and Indirect Effects of Dapagliflozin on Pancreatic Alpha and Beta Cells in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765204	Falsche Population
75.	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917031	Falsche Vergleichstherapie
76.	NCT02920801	Study About Effect of Saxagliptin on Circulating Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920801	Falsche Population
77.	NCT02946632	Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	Falsche Population
78.	NCT02965443	Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965443	Falsche Population
79.	NCT03014479	Study of the QOL Evaluation of Trelagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014479	Falsche Population
ICTRP			
80.	ACTRN12617000789369	Triple therapy for new onset Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000789369	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
81.	ChiCTR-IOR-15005939	Efficacy and safety of saxagliptin-initiate new stepwise triple anti-hyperglycemic therapy in drug-naive aging T2DM patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15005939	Falsche Population
82.	ChiCTR-IOR-16009667	Precision medicine on personalized treatment of oral antidiabetic agents in newlydiagnosed diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-16009667	Falsche Population
83.	ChiCTR-IOR-17011477	Effect of saxagliptin and Metformin on bone metabolism in patients with newly diagnosed yype 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-17011477	Falsche Population
84.	ChiCTR-IPR-14005716	Comparative efficacy and safety of saxagliptin combination therapy with acarbose, or gliclazide modified release (MR), or metformin therapy in drug na?ve patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005716	Falsche Population
85.	ChiCTR-IPR-15006340	Renal effects of Saxagliptin and Linagliptin in diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, head to head study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006340	Falsche Vergleichstherapie
86.	ChiCTR-IPR-17010318	The influence of saxagliptin as therapy to premixed insulin on the glucolipid metabolism in elderly, insulin-requiring patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17010318	Falsche Population
87.	ChiCTR-IPR-17010329	Effect of saxagliptin on bone metabolism in type 2 diabetic. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17010329	Falsche Population
88.	ChiCTR-IPR-17011120	Evaluation of the Clinical Effect of Saxagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus by Diabetes simulation technology. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17011120	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
89.	ChiCTR-IPR-17011488	Different treatments on efficacy, islet function and oxidative stress after short-term intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17011488	Falsche Population
90.	ChiCTR-TRC-13003858	The study of Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor's efficacy and safety when it is applied on type 2 diabetes whose blood suger was poorly controlled with original oral antidiabetic drug. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003858	Falsche Vergleichstherapie
91.	CTRI/2009/091/000217	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Indian Patients with Type 2 Diabetes inadequate glycemic control. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000217	Falsche Population
92.	EUCTR2006-000006-23-HU	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000006-23-HU	Falsche Population
93.	EUCTR2007-003998-55-FI	A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003998-55-FI	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
94.	EUCTR2007-004951-12-LV	A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment (Moderate, Severe, and End-Stage) with an additional 40-week, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Long-term Observational Period. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004951-12-LV	Falsche Population
95.	EUCTR2007-006095-11-SE	An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformin in Comparison with Sitagliptin in combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Falsche Population
96.	EUCTR2009-012775-10-DE	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Sub-Maximal Doses of Metformin - Prompt. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012775-10-DE	Falsche Population
97.	EUCTR2009-012816-41-SE	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Generation. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012816-41-SE	Falsche Population
98.	EUCTR2009-016745-25-DE	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016745-25-DE	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
99.	EUCTR2009-017358-10-HU	Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017358-10-HU	Falsche Vergleichstherapie
100.	EUCTR2010-018979-16-DE	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES - ESENDI. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018979-16-DE	Falsche Population
101.	EUCTR2010-019428-30-GB	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb tudy to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic control with the Combination of Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019428-30-GB	Falsche Vergleichstherapie
102.	EUCTR2011-006300-12-AT	Pilot study of the incretin effect on the immunological phenotype in healthy subjects and subjects with type 1 diabetes: Step 4 of the Austrian Diabetes Prevention Programme (ADPP-004). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006300-12-AT	Falsche Population
103.	EUCTR2012-002407-18-GB	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002407-18-GB	Falsche Population
104.	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Falsche Population
105.	EUCTR2014-003721-18-CZ	A 52-week International, Phase 3bTrial with a Blinded 104-week Long - term Extension Period to Evaluate Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003721-18-CZ	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
106.	EUCTR2014-003788-39-DE	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003788-39-DE	Falsche Population
107.	EUCTR2015-002376-24-DE	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptinin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE	Falsche Population
108.	EUCTR2015-002417-29-LV	Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Falsche Population
109.	EUCTR2015-002676-24-ES	A study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin and dapagliflozin in combination with saxagliptin in type 2 diabetes with kidney disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002676-24-ES	Falsche Intervention
110.	EUCTR2015-004637-27-AT	A trial to investigate the efffect of a SGLT-2 inhibitor a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on glucagon levels, endogenous glucose production and lipolysis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004637-27-AT	Falsche Population
111.	EUCTR2015-004825-14-ES	A 24-Week study to investigate the effects of saxagliptin,saxagliptin combined with dapagliflozin, sitagliptin and placebo in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	Falsche Vergleichstherapie
112.	EUCTR2015-005549-30-SE	A study to assess direct and indirect effects of the drug dapagliflozin on pancreatic cells in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
113.	JPRN-UMIN000015033	Comparison of DPP-4 Inhibitors versus Dapagliflozin in combination with insulin using continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus - prospective randomized controlled trial-. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	Falsche Population
114.	JPRN-UMIN000015685	Investigation of the impact of DPP-4 inhibition on serum brain natriuretic peptide level of diabetic patients with congestive heart failure. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Falsche Population
115.	JPRN-UMIN000018445	Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in diabetic patients undergoing hemodialysis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018445	Falsche Population
116.	JPRN-UMIN000021516	Effect of saxagliptin on endothelial function in patients with type 2 diabetes; Multi-center clinical trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021516	Keine RCT
117.	JPRN-UMIN000026644	Effect of the DPP-4 inhibitor, saxagliptin on glucose variability in type 2 diabetes patients with Chronic kidney disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026644	Keine RCT
118.	NCT00121641	Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121641	Falsche Population
119.	NCT00121667	Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121667	Falsche Population
120.	NCT00295633	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With TZD Therapy Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295633	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
121.	NCT00313313	A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313313	Falsche Population
122.	NCT00316082	Study of BMS-477118 as Monotherapy With Titration in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00316082	Falsche Population
123.	NCT00327015	A Phase 3 Study of BMS-477118 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327015	Falsche Population
124.	NCT00374907	A Study Assessing Saxagliptin Treatment in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Not Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00374907	Falsche Population
125.	NCT00661362	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00661362	Falsche Intervention
126.	NCT00683657	Safety and Efficacy Study of Subjects That Are Taking Saxagliptin Added Onto Metformin XR Compared to Subjects Taking Metformin XR Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683657	Falsche Population
127.	NCT00698932	Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00698932	Falsche Population
128.	NCT00757588	Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757588	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
129.	NCT00770302	Assess Pharmacokinetics, Safety and Tolerability in Healthy Chinese Volunteers After Oral Doses of Saxagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770302	Falsche Population
130.	NCT00857558	A Phase 2 Study of OPC-262 in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00857558	Falsche Vergleichstherapie
131.	NCT00885378	Efficacy and Safety Study of Saxagliptin + Metformin Immediate Release (IR) Versus Metformin IR Alone in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885378	Falsche Intervention
132.	NCT00897390	Bioequivalence Study of Saxagliptin and Glucophage Combination Formulations in Healthy Subjects (B). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00897390	Falsche Population
133.	NCT00899470	Bioequivalence Study of Saxagliptin and Glucophage Combination Formulations in Healthy Subjects (A). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00899470	Falsche Population
134.	NCT00918138	Study To Evaluate 24 Hour Blood Sugar Control (24-hour Mean Weighted Glucose) In Subjects That Are Taking Saxagliptin 5 mg Added Onto Metformin XR 1500 XR mg Compared To Subjects Taking Metformin XR 1500 mg Up-titrated To Metformin XR 2000 mg. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918138	Studiendauer zu kurz
135.	NCT00918879	Evaluate Saxagliptin in Adult Indian Patients With Type 2 Diabetes Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918879	Falsche Population
136.	NCT00935467	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Saxagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935467	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
137.	NCT00950599	Study of Multiple Doses of Saxagliptin (BMS-477118). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950599	Falsche Population
138.	NCT00960076	An 18 Week Efficacy and Safety Study of Saxagliptin and Metformin XR Combination in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960076	Studiendauer zu kurz
139.	NCT01006590	Efficacy and Tolerability of Saxagliptin add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006590	Falsche Intervention
140.	NCT01006603	Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006603	Falsche Population
141.	NCT01068717	Bioequivalence Study of 2.5-mg Saxagliptin and 500-mg Glucophage in Tablets and a Fixed-dose Combination Tablet in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068717	Falsche Population
142.	NCT01068743	Bioequivalence Study of Fixed Dose Combination of 2.5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin Tablet Relative to 2.5 mg Onglyza and 850 mg Glucophage Tablets Co-Administered. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068743	Falsche Population
143.	NCT01128153	Saxagliptin Triple Oral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128153	Falsche Vergleichstherapie
144.	NCT01192139	Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin and 500 mg Metformin XR Tablet (Manufactured in Mt Vernon, IN) Relative to 5 mg Saxagliptin Tablet and 500 mg Metformin XR Tablet (Manufactured in Evansville, IN). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192139	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
145.	NCT01192152	Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin XR (Manufactured in Mt Vernon, IN) Relative to 5 mg of Onglyza and 2 × 500 mg Glucophage XR. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192152	Falsche Population
146.	NCT01204775	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204775	Falsche Population
147.	NCT01206647	Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01206647	Falsche Population
148.	NCT01267448	Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01267448	Falsche Population
149.	NCT01305551	BE Study of the Fixed Dose Combination of 5 mg Saxagliptin and 500 mg Metformin HCl XR Tablet Relative to a 5 mg Saxagliptin (Onglyza™) Tablet and a 500 mg Metformin HCl XR (Glifage® XR Marketed in Brazil by Merck S.A.) Tablet Co-Administered to Healthy Subjects in the Fasted and Fed States. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01305551	Falsche Population
150.	NCT01319357	Effects of Saxagliptin on Endothelial Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319357	Falsche Vergleichstherapie
151.	NCT01365091	Bioequivalence Study of Fixed-dose Combinations and Coadministered Individual Tablets of Saxagliptin/Metformin-Brazil. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365091	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
152.	NCT01434186	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination With Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434186	Falsche Population
153.	NCT01441869	Study in Healthy Subjects to Measure Amount of Drug in Blood After Dosing With Different Saxagliptin / Metformin Produc. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441869	Falsche Population
154.	NCT01521312	ACute and Chronic Effects of Saxagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01521312	Falsche Population
155.	NCT01525225	Study of Saxagliptin, 5-Hydroxy Saxagliptin, and Metformin Concentrations/Levels in Pediatric Subjects With T2DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525225	Falsche Population
156.	NCT01527747	Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527747	Falsche Vergleichstherapie
157.	NCT01548651	Effect of Saxagliptin Treatment on Myocardial Fat Content, and Monocyte Inflammation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548651	Falsche Population
158.	NCT01552005	Description of Drug Utilization and Assessment of Impact of Saxagliptin on Health Status of Patients With Type 2 Diabetes in France. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552005	Keine RCT
159.	NCT01552018	Saxagliptin and Atherosclerosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552018	Falsche Vergleichstherapie
160.	NCT01582308	A Study Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles for Sitagliptin, Saxagliptin and Vildagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-142). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
161.	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606007	Falsche Vergleichstherapie
162.	NCT01608724	The Efficacy and Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01608724	Keine RCT
163.	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619059	Falsche Vergleichstherapie
164.	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646320	Falsche Vergleichstherapie
165.	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using "Biphase-Hyperglycemic Clamp". ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Falsche Population
166.	NCT01662999	Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662999	Falsche Population
167.	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Falsche Population
168.	NCT01755494	A Bioequivalence Study of the Fixed Dose Combinations of Saxagliptin/Metformin XR Relative to Co-Administration. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755494	Falsche Population
169.	NCT01765270	Mechanistic Assessment of the Properties of Saxagliptin in Subjects Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765270	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
170.	NCT01768208	Metabolomic Variations in the Saxagliptin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768208	Falsche Population
171.	NCT01874080	Bioequivalence Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874080	Falsche Population
172.	NCT01922817	DPP4inhibitors in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01922817	Falsche Population
173.	NCT01960205	Effect of Saxagliptin on Pre-Diabetes Mellitus and Obesity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960205	Falsche Population
174.	NCT02022007	Saxagliptin + Metformin Compared to Saxagliptin or Metformin Monotherapy in PCOS Women With Impaired Glucose Homeostasis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022007	Falsche Population
175.	NCT02024477	Effect of Saxagliptin on EPCs as a Cellular Biomarker for Evaluating Endothelial Dysfunction in Early T2DM Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02024477	Falsche Population
176.	NCT02060201	Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060201	Falsche Population
177.	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Falsche Population
178.	NCT02104739	Effects of Antidiabetic Medications on the Postprandial State in Prediabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104739	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
179.	NCT02104804	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104804	Falsche Population
180.	NCT02148978	Cystic Fibrosis Related Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02148978	Falsche Population
181.	NCT02182895	Safety and Efficacy of Saxagliptin for Glycemic Control in Non-Critically Ill Hospitalized Patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182895	Falsche Intervention
182.	NCT02223065	Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223065	Falsche Population
183.	NCT02239458	DPP-IV Inhibition Prior to Development of Diabetes in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02239458	Falsche Population
184.	NCT02243176	24-Week, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Open-label, Active Controlled Phase IV Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Saxagliptin Compared With Acarbose When in Combination With Metformin in Patients With T2D Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243176	Falsche Population
185.	NCT02273050	Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin IR Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Drug Naive Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273050	Falsche Population
186.	NCT02280486	Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapytients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280486	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
187.	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Falsche Population
188.	NCT02285985	Effects of Saxagliptin on Adipose Tissue Inflammation in Humans. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285985	Falsche Population
189.	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304081	Falsche Vergleichstherapie
190.	NCT02307695	The Effect of Saxagliptin on Glucose Fluctuation and Immune Regulation in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307695	Falsche Population
191.	NCT02315495	Combining Saxagliptin and Acarbose to Improve Postprandial Glycaemia in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315495	Falsche Population
192.	NCT02377388	Saxagliptin and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377388	Falsche Population
193.	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on ß-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386943	Falsche Population
194.	NCT02407899	Protective Effects of Saxagliptin (And Vitamin D3) on ß Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407899	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
195.	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long -Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419612	Falsche Population
196.	NCT02462369	Saxagliptin's Effects on Microalbuminuria Improvement in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02462369	Falsche Vergleichstherapie
197.	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471404	Falsche Population
198.	NCT02481479	Saxagliptin and Cardiac Structure and Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02481479	Falsche Vergleichstherapie
199.	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	Falsche Vergleichstherapie
200.	NCT02551874	A 24-week Open-Label, Phase 3b Trial With a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects withType 2 Diabetes Who Have Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	Falsche Intervention
201.	NCT02583438	Evaluate the Effect of Saxagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583438	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
202.	NCT02597101	Anti-Inflammatory Small Drug Adjunctive Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597101	Falsche Vergleichstherapie
203.	NCT02605772	Safety and Efficacy of Acarbose+Saxagliptin Compared With Metformin+Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605772	Falsche Population
204.	NCT02613897	ESR-15-11293 - Saxa/Dapa, Safety and Efficacy Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613897	Falsche Vergleichstherapie
205.	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681094	Falsche Vergleichstherapie
206.	NCT02742233	Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Facilitate Healing of Diabetic Ulcers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02742233	Falsche Population
207.	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917031	Falsche Vergleichstherapie
208.	NCT02920801	Study About Effect of Saxagliptin on Circulating Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920801	Falsche Population
209.	NCT02965443	Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965443	Falsche Population
210.	NCT02969798	Pre-diabetes in Subject With Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969798	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
211.	NCT03138356	Bioequivalence Study of Combination Tablets of Saxagliptin / Dapagliflozin / Metformin XR (Extended-release) and Dapagliflozin / Metformin XR Relative to Individual Components in Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138356	Falsche Population
212.	NCT03169959	A Study to Evaluate the Food Effect on Drug Availability, Pharmacokinetic (PK) Properties, Safety and Tolerability of Two Different Dose Combination Therapy of Saxagliptin/Dapagliflozin/Metformin Extended-release (XR) Against Individual Component Co-administration. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169959	Falsche Population
EU-CTR			
213.	2006-000006-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxaglip.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000006-23	Falsche Population
214.	2007-003998-55	A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxaglipti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55	Falsche Population
215.	2007-004951-12	A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with T.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004951-12	Falsche Population
216.	2007-006095-11	An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
217.	2008-000976-26	A 4-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Evaluate The Efficacy and Safety of Saxagliptin in Comparison to Placebo as Add-on Treatment to Metformin XR in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000976-26	Studiendauer zu kurz
218.	2008-001089-10	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3b Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001089-10	Falsche Population
219.	2009-010224-25	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.5 mg Saxagliptin, PO, BID, in Combination with Metformin in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010224-25	Falsche Population
220.	2009-012775-10	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Pati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012775-10	Falsche Population
221.	2009-012816-41	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Ty.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41	Falsche Population
222.	2009-016745-25	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016745-25	Falsche Population
223.	2009-017061-28	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
224.	2009-017358-10	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IV Trial to Evaluate the Effect of Saxagl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017358-10	Falsche Vergleichstherapie
225.	2010-018979-16	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018979-16	Falsche Population
226.	2010-019428-30	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb tudy to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019428-30	Falsche Vergleichstherapie
227.	2010-020360-38	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin (BMS-477118) as Monotherapy in Pediatric Patien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020360-38	Falsche Population
228.	2010-024568-16	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patie.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024568-16	Falsche Population
229.	2011-006300-12	Pilot study of the incretin effect on the immunological phenotype in healthy subjects and subjects with type 1 diabetes: Step 4 of the Austrian Diabetes Prevention Programme (ADPP-004).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006300-12	Falsche Population
230.	2011-006323-37	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Saxagliptin added to Dapagliflozin in Combinati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
231.	2011-006324-20	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20	Falsche Vergleichstherapie
232.	2012-000679-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy with Saxagliptin and Dapagliflozin added to Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18	Falsche Vergleichstherapie
233.	2012-002407-18	DPP4 inhibitors in Type 1 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002407-18	Falsche Population
234.	2013-005570-22	Comparison of three DPP-4 inhibitors on 24 hour blood glucose, incretin hormones and islet function in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22	Falsche Population
235.	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 26-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Falsche Population
236.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 104-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Saf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18	Falsche Population
237.	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
238.	2015-001702-33	A 24-week International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-admini.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33	Falsche Intervention
239.	2015-002376-24	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24	Falsche Population
240.	2015-002417-29	Efficacy in controlling glycaemia with Victoza® (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Falsche Population
241.	2015-002676-24	An exploratory Phase II/III, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel design study to evaluate the efficacy, safety and pharmacodynamics of dapagliflozin and dapagliflozin in combinat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002676-24	Falsche Intervention
242.	2015-004637-27	A randomized, double-blind, three arm, three treatment period, cross-over trial to investi-gate the effect of a SGLT-2 inhibitor, a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on gluca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27	Falsche Population
243.	2015-004825-14	A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Investigate the Effects of Saxagliptin, Saxagliptin Combined with Dapagliflozin, and Sitagliptin in Pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	Falsche Vergleichstherapie
244.	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5mg Co-administered with Dapagliflozin 5mg compared t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005406-11	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
245.	2015-005549-30	A single-dose cross-over study to assess direct and indirect effects of dapagliflozin on pancreatic alpha and beta cells in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005549-30	Falsche Population
PharmNet.Bund			
246.	2006-000006-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluatethe Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy inSubjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control.Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific. Protocol Amendment Number 03 - Site Specific - Germany (Version 2.0, Date 02-Oct-2006). Protocol Amendment Number 06 - Germany (Version 1.0, Date 12-Feb-2007).Protocol Amendment Number 07 - Site Specific (Version 1.0, Date 27-Sep-2007).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
247.	2007-003998-55	A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
248.	2009-010224-25	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.5 mg Saxagliptin, PO, BID, in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin, Alone.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
249.	2009-012775-10	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Sub-Maximal Doses of Metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
250.	2009-012816-41	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
251.	2009-016745-25	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
252.	2009-017358-10	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients withDiabetes MellitusA Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IV Trial to Evaluate the Effect of Saxagliptin on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
253.	2010-018979-16	EFFECTS OF SAXAGLITPIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
254.	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 104-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
255.	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
256.	2015-001702-33	A 24-week International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin with or without Sulfonylurea Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
257.	2015-002376-24	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared with Sulphonylurea all given as Add-on Therapy to Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
258.	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5mg Co-administered with Dapagliflozin 5mg compared to Saxagliptin 5mg or Dapagliflozin 5mg all given as Add-on therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-26 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 4-26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Es konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden, in der klinische Daten zur Anwendung von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet werden. Aus diesem Grund finden sich keine Einträge in Anhang 4-E.

Tabelle 4-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Es konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden, in der klinische Daten zur Anwendung von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet werden. Aus diesem Grund finden sich keine Einträge in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

_____

_____

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☐ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   ---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials

auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: