

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	22
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	30
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	31
4.2.5.2.3 Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	43
4.2.5.5.1 Methodik der Subgruppenanalysen.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	56
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	74
4.3.1.3.1 Endpunkte	75

4.3.1.3.1.1	Anzahl der Todesfälle – RCT	75
4.3.1.3.1.2	Änderung des HbA1c-Werts – RCT	79
4.3.1.3.1.3	Änderung des Körpergewichts – RCT	84
4.3.1.3.1.4	Änderung der EQ-5D-3L (VAS) – RCT	88
4.3.1.3.1.5	Änderung des TRIM-D – RCT	94
4.3.1.3.1.6	Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts – RCT	100
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT	106
4.3.1.3.1.8	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien – RCT	123
4.3.1.3.1.9	Schwere symptomatische Hypoglykämien – RCT	128
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	133
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Änderung der EQ-5D-3L (VAS)	144
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Änderung des TRIM-D	146
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Änderung des IWQoL-Lite	160
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	166
4.3.2	Weitere Unterlagen	170
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	170
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	170
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	171
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	171
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	171
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	174
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	174
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	174
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	175
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	175
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	175
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	176
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	177
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	177
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	177
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	179
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	180
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	180
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	180
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	181
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	188
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	188
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	188

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	189
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	189
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	189
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	190
4.7	Referenzliste.....	190
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		197
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		202
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		205
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		207
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		227
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		242

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien	14
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien	23
Tabelle 4-3: Operationalisierung und Analyse der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier.....	39
Tabelle 4-4: A priori und post hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte.....	46
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Alter, Geschlecht – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population) – Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Ethnie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – HbA1c, BMI – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Dauer des Diabetes, Metformin-Dosis – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – 2. OAD bei Screening – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Kardiovaskuläre Vorerkrankung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Anzahl der Todesfälle	76

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl der Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anzahl der Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Änderung des HbA1c-Werts	80
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des HbA1c-Werts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Änderung des Körpergewichts	85
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Änderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS).....	89
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-31: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-3L (VAS) nach Erhebungszeitpunkt	90
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Anteil (%) der Patienten mit Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) von Baseline bis Woche 30 um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Änderung des TRIM-D	95
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des TRIM-D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-36: Berücksichtigungsanteil des TRIM-D nach Erhebungszeitpunkt.....	96
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Änderung des TRIM-D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts	101
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-40: Berücksichtigungsanteil des IWQoL-Lite nach Erhebungszeitpunkt.....	102
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-42: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	107
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109

Tabelle 4-45 Ergebnisse für unerwünschte gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene	116
Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene mit Inzidenz ≥ 1 % (exklusive Gastrointestinale Erkrankungen).....	119
Tabelle 4-48: Operationalisierung der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien	124
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte symptomatische Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-50: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-51: Operationalisierung der schweren symptomatischen Hypoglykämien.....	129
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere symptomatische Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-53: Ergebnisse für schwere symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-54: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Mortalität und Morbidität.....	136
Tabelle 4-55: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum TRIM-D.....	138
Tabelle 4-56: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum IWQoL-Lite.....	140
Tabelle 4-57: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Verträglichkeit.....	142
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) nach Baseline Anti-Insulin-glargin-Antikörperstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts nach Baseline Body-Mass-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne Belastung durch die Therapie nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne Belastung durch die Therapie nach Finale Insulin-Dosis II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ nach Ethnie II (<i>ethnicity</i>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ nach Baseline Body-Mass-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Änderung des Werts des IWQoL-Lite-Gesamtwert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für Änderung des Werts des IWQoL-Lite-Wert der Domäne „körperliche Funktionsfähigkeit“ nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Änderung des Werts des IWQoL-Lite-Wert der Domäne Sexualleben nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	171
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	172
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	172
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	173
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	173
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	175
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	175
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	176
Tabelle 4-77: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-79: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	185
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	188
Tabelle 4-81: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE	198
Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	199
Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library.....	200
Tabelle 4-84: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	202
Tabelle 4-85: Liste der ausgeschlossenen, im Volltext gesichteten Studien bei der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-86: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov	207

Tabelle 4-87: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR.....	210
Tabelle 4-88: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP	212
Tabelle 4-89: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PharmNet.Bund	222
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LixiLan-O (EFC12404) ..	227
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LixiLan-O (EFC12404).....	243

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf des HbA1c-Werts in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404; mITT-Population). INS: Insulin glargin; LIXI: Lixisenatid; INS/LIXI: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; S: Screening; R: Run-In; B: Baseline; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> . (Quelle: efc12404_mhon2oad_supgroup_06DEC17.pdf, Abbildung 2.1.1.1)	82
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Übelkeit während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404; Safety-Population). TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i> ; INS/LIXI: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; IMP: <i>Investigational medicinal product</i> . (Quelle: efc12404_mhon2oad_supgroup_06DEC17.pdf, Abbildung 1.1.1.3)	113
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Erbrechen während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404; Safety-Population). TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i> ; INS/LIXI: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; IMP: <i>Investigational medicinal product</i> . (Quelle: efc12404_mhon2oad_supgroup_06DEC17.pdf, Abbildung 1.1.1.2)	114
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhö während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404; Safety-Population). TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i> ; INS/LIXI: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; IMP: <i>Investigational medicinal product</i> . (Quelle: efc12404_mhon2oad_supgroup_06DEC17.pdf, Abbildung 1.1.1.1)	115
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (SMPG \leq 70 mg/dl) während der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der Subpopulation von Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren. (Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_22FEB2018.pdf, Abbildung 1.1.1.3)	126
Abbildung 4-7: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie LixiLan-O (EFC12404)	241

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3 Levels
FRC	Fixed Ratio Combination aus Insulin glargin und Lixisenatid
GLP-1 RA	Glucagon-like peptide-1 receptor agonist
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie (Basal-Bolus-Therapie)
IGlarLixi	Fixed Ratio Combination aus Insulin glargin und Lixisenatid
ITT	Intention to treat
IVRS/IWRS	Interactive-Voice/Web-Response-Systems
IWQoL-Lite	Impact of Weight on Quality of Life Lite
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intent-to-treat
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
NBZ	Nüchternblutzucker
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
Olive Pen	Olivfarbener Pen (Dosis 30 U/10 µg – 60 U/20 µg)
Peach Pen	Pfirsichfarbener Pen (Dosis 10 U/5 µg – 40 U/20 µg)
PT	Preferred Terms

q. d.	Quaque dies (täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Dependent Glucose Transporter 2
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
t. i. d.	Ter in die (dreimal täglich)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRIM-D	Treatment Related Impact Measure for Diabetes
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

In Modul 4A soll der medizinische Zusatznutzen der Fixed Ratio Combination (FRC) aus Insulin glargin und Lixisenatid (IGlarLixi) in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, deren Blutzuckerspiegel mit einer Kombination von Metformin und einem anderen oralen Antidiabetikum (OAD) nicht ausreichend reguliert werden konnte, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Humaninsulin + Metformin nachgewiesen werden. Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung soll der Zusatznutzen gegenüber der zVT Humaninsulin + Empagliflozin *oder* Humaninsulin + Liraglutid nachgewiesen werden. Wenn das jeweilige Basalinsulin in Kombination mit einem OAD gegeben wird, stellt diese Operationalisierung der zVT sowohl bei Patienten ohne als auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung die Umsetzung einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) dar. Bei Patienten, bei denen Humaninsulin + Metformin nicht ausreichend wirksam bzw. Empagliflozin und Liraglutid unverträglich, kontraindiziert oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam sind, soll der Zusatznutzen der FRC gegenüber der zVT Humaninsulin nachgewiesen werden. In diesem Fall ist die zVT in Übereinstimmung mit vorherigen Beschlüssen des G-BA als konventionelle Therapie (CT) mit einem Mischinsulin zu operationalisieren.

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid wird für das in Modul 4A betrachtete Teilanwendungsgebiet die Zulassungsstudie LixiLan-O (EFC12404) herangezogen. Bei LixiLan-O (EFC12404) handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Studie mit drei Behandlungsgruppen, in der die Therapie mit der FRC mit einer Monotherapie mit Insulin glargin sowie mit einer Monotherapie mit Lixisenatid verglichen wurde. Da nur die Monotherapie mit Insulin glargin der zVT entspricht, wird nur dieser Vergleich in Modul 4A dargestellt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

In die Studie LixiLan-O (EFC12404) wurden zudem neben Patienten, die vor der Studie zusätzlich zu Metformin ein zweites OAD erhielten, auch Patienten eingeschlossen, die vor der Studie ausschließlich Metformin und kein zusätzliches OAD erhielten. Da die letztgenannten Patienten nicht der Teil der Zielpopulation des in Modul 4A betrachteten Teilanwendungsgebiets der FRC sind, werden nur die Ergebnisse der Subpopulation derjenigen Patienten dargestellt und für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen, die vor Studienbeginn ein zweites OAD zusätzlich zu Metformin erhielten.

Die bibliographische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid herangezogen werden können.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem 2. OAD nicht ausreichend kontrolliert werden konnte	Population nicht wie definiert	Es handelt sich um die in Modul 2, Abschnitt 2.2 definierte Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet A
Intervention	E2	Kombination aus Insulin glargin in individuell festzulegender Dosierung gemäß Fachinformation und Lixisenatid in einer Dosierung $\leq 20 \mu\text{g}/\text{Tag}$	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, andere Kombinationspartner)	Dosierung, Dosierungsschema und Kombinationspartner laut Fachinformation von Insulin glargin (Lantus [®]), Lixisenatid (Lyxumia [®]) und der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua [®])
Komparator	E3	zweckmäßige Vergleichstherapie (vgl. 3.1.1): Humaninsulin ¹ + Metformin (BOT) ² oder Humaninsulin ¹ + Empagliflozin (BOT) ³ oder Humaninsulin ¹ + Liraglutid ³ oder Humaninsulin (CT) ⁴ . Dosierung aller Wirkstoffe gemäß Fachinformation.	Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Es handelt sich um die in Modul 3, Abschnitt 3.1.1 definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Studie ist keine RCT	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz.

Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Mindeststudiendauer, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen [1].
Publikationstyp	E7	Studienbericht (CSR), Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster	Die Kriterien des CONSORT Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO).
¹ Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) oder ein langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin, Insulin detemir). ² Nur bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. ³ Nur bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. ⁴ CT mit einem Mischinsulin. Nur bei Patienten, bei denen Humaninsulin + Metformin nicht ausreichend wirksam bzw. Empagliflozin unverträglich, kontraindiziert oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist.				

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird zunächst auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Die Ergebnisse der Analyse wird anhand der entsprechenden Bewertungsbögen vorgenommen und dokumentiert.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder geringerer Nutzen/ Zusatznutzen nicht belegt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT werden entsprechend der Vorgaben in § 2 Absatz 3 Satz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

- Verlängerung des Überlebens (Mortalität)
 - Anzahl der Todesfälle
- Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)
 - Blutzuckerkontrolle – HbA1c-Wert
 - Körpergewicht

- Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-3L (VAS)
- Gesundheitszustand gemessen mittels TRIM-D
- Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels IWQoL-Lite
- Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)
 - Unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende TEAE; TEAE, die zum Therapieabbruch führten; TEAE nach MedDRA *Preferred Terms*
 - Hypoglykämien – Bestätigte symptomatische Hypoglykämien
 - Hypoglykämien – Schwere symptomatische Hypoglykämien

Da nur die Studie LixiLan-O (EFC12404) geeignet ist, um den Zusatznutzen der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT zu bewerten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Grundlage des direkten Vergleichs zwischen der FRC und Insulin glargin, der in der Studie LixiLan-O (EFC12404) durchgeführt wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4A für die Zielpopulation a1) (erwachsene Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem 2. OAD nicht ausreichend kontrolliert werden konnte). Etwa 27 % der Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) wiesen beim Screening eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf. Da für keinen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja/nein)“ festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für die Zielpopulation a1) jedoch auf Grundlage der Ergebnisse aller Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation. Für die Zielpopulation a2) (erwachsene Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem 2. OAD nicht ausreichend kontrolliert werden konnte) liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor, da keine Studie mit Patienten aus dieser Zielpopulation identifiziert wurde, in der das zu bewertende Arzneimittel mit der festgelegten zVT verglichen wurde.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Während der Studie LixiLan-O (EFC12404) traten in der bewertungsrelevanten Subpopulation in den beiden relevanten Behandlungsgruppen insgesamt nur drei Todesfälle auf, einer unter der FRC sowie zwei unter Insulin glargin. Ein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen

der FRC und der zVT Humaninsulin + Metformin konnte auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie LixiLan-O (EFC12404) daher nicht nachgewiesen werden. In der Endpunktkategorie Verlängerung des Überlebens (Mortalität) ist demzufolge weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT belegt.

Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)

In der Studie LixiLan-O (EFC12404) wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für die FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte festgestellt (Relatives Risiko (RR) [95 % KI]; p-Wert: 1,30 [1,01; 1,67]; $p = 0,0370$). Bei einer unteren Grenze des 95 % KI des RR von 1,01 wird aus diesem Ergebnis jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet, da eine Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte eine Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome darstellt und der Schwellenwert für die Ableitung eines Zusatznutzens in dieser Endpunktkategorie bei $1, \bar{1}$ liegt. Zudem zeigte sich beim Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7 Punkte kein statistisch signifikanter, sondern nur ein numerischer Vorteil der FRC gegenüber Insulin glargin (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,22 [0,97; 1,52]; $p = 0,0833$). Gleiches gilt für die mittlere Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS), für die nach 30-wöchiger Behandlung unter der FRC gegenüber Insulin glargin ebenfalls kein statistisch signifikanter Vorteil beobachtet wurde (Change-from-Baseline-(CFB-)Differenz [95 % KI]; p-Wert: 0,98; [-1,365; 3,328]; $p = 0,4116$).

Hinsichtlich der anderen Endpunkte der Kategorie Morbidität (Änderung von HbA1c, Körpergewicht und TRIM-D) konnte auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie LixiLan-O (EFC12404) kein Zusatznutzen der FRC gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Werts ergab sich zwar eine statistisch signifikant stärkere Senkung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 30 unter der FRC als unter Insulin glargin (CFB-Differenz in Prozentpunkten [95 % KI]; p-Wert: -0,33 [-0,457; -0,204]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Unterschied war jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g kein klinisch relevanter Effekt, da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag (H' g [95 % KI]: -0,026 [-0,036; -0,016]). Gleiches gilt für die Änderung des Körpergewichts. Bei diesem Endpunkt stand einer Gewichtsreduktion unter der FRC eine Gewichtssteigerung unter Insulin glargin gegenüber (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -1,24 kg [-1,869 kg; -0,613 kg]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Unterschied war jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ebenfalls kein klinisch relevanter Effekt, da das 95 % KI wiederum nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag (H' g [95 % KI]: -0,100 [-0,150; -0,050]). Hinsichtlich der Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -0,89; [-2,777; 0,993]; $p = 0,3531$). Gleiches gilt für die Werte der einzelnen Domänen des TRIM-D, insbesondere auch für die Werte der patientenrelevanten Domänen „tägliches Leben“ (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert:

-2,69 [-5,617; 0,241]; $p = 0,0720$) und „psychologische Gesundheit“ (CFB-Differenz [95 % KI]; p -Wert: -2,14 [-4,607; 0,329]; $p = 0,0892$).

Insgesamt ist für die Endpunktkategorie Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität) demzufolge weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT belegt.

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Für den Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des IWQoL-Lite-Fragebogens, wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt. Hinsichtlich der Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts nach 30-wöchiger Behandlung wurde in der bewertungsrelevanten Subpopulation unter der FRC gegenüber Insulin glargin eine statistisch nicht signifikante Verbesserung beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p -Wert: 0,55 [-1,279; 2,370]; $p = 0,5572$). In keiner der einzelnen Domänen des IWQoL-Lite wurde eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung oder Verschlechterung des jeweiligen Werts der Domäne zwischen der FRC und Insulin glargin beobachtet. In der Endpunktkategorie Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) ist demzufolge weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT belegt.

Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)

In der Studie LixiLan-O (EFC12404) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für die FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich unerwünschter Ereignisse der nach MedDRA kodierten SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ festgestellt. Maßgeblich für diesen Unterschied waren auf PT-Ebene die unter der FRC häufiger auftretenden Ereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Diese unerwünschten Ereignisse sind typische, überwiegend leichte Nebenwirkungen einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten, die im Allgemeinen nur vorübergehend zu Beginn der Behandlung auftreten und im weiteren Behandlungsverlauf rasch abnehmen. Laut Einschätzung des G-BA sind „im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten [...] Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden, sodass diese Ereignisse nicht als jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können“ (vgl. tragende Gründe zum Beschluss zu Dulaglutid [2]). In der Studie LixiLan-O (EFC12404) führten die beobachteten Nebenwirkungen weder zu einem höheren Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR [95 % KI]; p -Wert: 0,99 [0,45; 2,15]; $p = 0,9706$) oder für Therapieabbrüche (RR [95 % KI]; p -Wert: 0,99 [0,29; 3,37]; $p = 0,9813$) noch zu einer weniger starken Verbesserung des Gesundheitszustands oder einer verringerten Lebensqualität unter der FRC im Vergleich zu Insulin glargin (siehe oben). Aufgrund des vorübergehenden Charakters der Beschwerden, der fehlenden Auswirkungen auf andere den Gesundheitszustand und die Lebensqualität abbildenden Endpunkte sowie des aufgrund des offenen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts ist ein Schaden hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter der FRC im Vergleich zu Insulin glargin daher nicht belegt.

Für die Häufigkeit bestätigter symptomatischer Hypoglykämien, die eine häufige Nebenwirkung blutzuckersenkender Behandlungen darstellen, wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) kein Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin beobachtet. Dies gilt sowohl für die Bestätigung der Hypoglykämie durch einen Blutzuckerwert von ≤ 70 mg/dl (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,01 [0,77; 1,34]; p = 0,9271) als auch für die Bestätigung durch einen Blutzuckerwert von < 60 mg/dl (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,22 [0,80; 1,88]; p = 0,3523). In der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) trat nur eine schwere symptomatische Hypoglykämie (unter Insulin-glargin-Monotherapie) auf, sodass auch hinsichtlich dieses unerwünschten Ereignisses kein Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin nachweisbar ist.

Insgesamt ist für die Endpunktkategorie Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit) demzufolge weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT belegt.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie LixiLan-O (EFC12404) ergaben keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der *a priori* oder *post hoc* festgelegten Subgruppenmerkmale. Dies gilt insbesondere auch für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja/nein)“. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt daher für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung anhand aller Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie LixiLan-O (EFC12404) ist für die FRC gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) in keiner Endpunktkategorie ein klinischer relevanter Vor- oder Nachteil festzustellen. Daher ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, deren Blutzuckerspiegel mit einer Kombination von Metformin und einem anderen OAD nicht ausreichend reguliert werden konnte, gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt**. Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, deren Blutzuckerspiegel mit einer Kombination von Metformin und einem anderen OAD nicht ausreichend reguliert werden konnte, liegen keine Daten vor, die für einen Vergleich der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid mit der zVT Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) *oder* Humaninsulin + Liraglutid geeignet wären. Daher ist auch für diese Zielpopulation **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt**.

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.

Die Fixed Ratio Combination (FRC) aus dem GLP-1-Rezeptoragonist Lixisenatid und dem Basalinsulinanalogon Insulin glargin (IGlarLixi) ist in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert [3].

In Modul 4A soll der Zusatznutzen der FRC in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerspiegel mit einer Kombination von Metformin und einem anderen oralen Antidiabetikum (OAD) nicht ausreichend reguliert werden konnte, bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Humaninsulin + Metformin (BOT) bzw. bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gegenüber der zVT Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) oder Humaninsulin + Liraglutid nachgewiesen werden. Bei Patienten, bei denen Humaninsulin + Metformin nicht ausreichend wirksam bzw. Empagliflozin und Liraglutid unverträglich, kontraindiziert oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam sind, soll der Zusatznutzen der FRC gegenüber der zVT Humaninsulin (CT) anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz

nachgewiesen werden.. Bestverfügbare Evidenz sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Patientenpopulation

Für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC im Vergleich zur zVT werden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, deren Blutzucker mit Metformin in Kombination mit einem anderen OAD nicht ausreichend reguliert werden kann.

Intervention

Die für den Nachweis des Zusatznutzens zu bewertende Intervention ist die Therapie mit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid. Die Kombination dieser beiden Wirkstoffe ist in zwei fixen Dosierungsverhältnissen zugelassen, die, je nach zu verabreichender Dosis Insulin glargin, mit zwei farblich unterschiedlich gestalteten Fertigpens verabreicht werden.

In Pen A (pfirsichfarben) liegt die Wirkstoffkombination im Verhältnis 2:1 vor, d. h. 2 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid. Mit Pen A soll die FRC in Dosierungen von 10 U Insulin glargin/5 µg Lixisenatid bis 40 U Insulin glargin/20 µg Lixisenatid verabreicht werden.

In Pen B (olivfarben) liegt die Wirkstoffkombination im Verhältnis 3:1 vor, d. h. 3 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid. Mit Pen B soll die FRC in Dosierungen von 30 U Insulin glargin/10 µg Lixisenatid bis 60 U Insulin glargin/20 µg Lixisenatid verabreicht werden. Die zu verabreichende Dosis der FRC wird patientenindividuell zu Beginn der Behandlung auf Grundlage der Art und Dosierung der Vortherapie und in der Erhaltungsphase anhand des Nüchternblutzuckerwerts (NBZ) ermittelt.

Vergleichstherapie

Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung, deren Blutzucker mit Metformin in Kombination mit einem anderen OAD nicht ausreichend reguliert werden kann, wird für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC als Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (BOT) herangezogen. Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, deren Blutzucker mit Metformin in Kombination mit einem anderen OAD nicht ausreichend reguliert werden kann, wird für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC als Vergleichstherapie Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) oder Humaninsulin + Liraglutid herangezogen.

Da es sich bei den Patienten in diesem Teilanwendungsgebiet um insulinnaive Patienten handelt, die erstmalig eine Insulintherapie erhalten, ist die Humaninsulinkomponente der zVT sowohl bei Patienten ohne als auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung in Übereinstimmung mit der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes mellitus Typ 2 als Basalinsulin zu operationalisieren [4]. Dieses Basalinsulin kann außer einem Humaninsulin (NPH-Insulin; Neutral Protamin Hagedorn) auch ein langwirksames Insulinanalogon sein, da Ergebnisse einer Behandlung mit derartigen Insulinanaloga mit denen von Humaninsulin vergleichbar sind [5, 6]. Wenn das jeweilige Basalinsulin in Kombination

mit einem OAD gegeben wird, stellt diese Operationalisierung der zVT sowohl bei Patienten ohne als auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung somit die Umsetzung einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) dar.

Bei Patienten, bei denen denen Humaninsulin + Metformin nicht ausreichend wirksam bzw. Empagliflozin und Liraglutid unverträglich, kontraindiziert oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam sind, wird für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC als Vergleichstherapie Humaninsulin herangezogen. Die Humaninsulinkomponente der zVT ist in diesem Fall in Übereinstimmung mit vorherigen Beschlüssen des G-BA als Mischinsulin zu operationalisieren und stellt somit die Umsetzung einer konventionellen Therapie (CT) dar [7].

Patientenrelevante Endpunkte

Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte auf den Gesundheitszustand, die Krankheitsdauer, das Überleben, die Lebensqualität und das Auftreten von Nebenwirkungen der Behandlung. Der Nachweis dieser therapeutischen Effekte wird anhand patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) geführt.

Studientypen

Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse von Endpunkten aus RCT. Dieser Studientyp liefert bei qualitätsgesicherter Durchführung Ergebnisse der höchsten Evidenzstufe, die zuverlässige Aussagen über den Effekt einer medizinischen Intervention ermöglichen [8].

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.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem 2. OAD nicht ausreichend kontrolliert werden konnte	Population nicht wie definiert	Es handelt sich um die in Modul 2, Abschnitt 2.2 definierte Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet A
Intervention	E2	Kombination aus Insulin glargin in individuell festzulegender Dosierung gemäß Fachinformation und Lixisenatid in einer Dosierung $\leq 20 \mu\text{g}/\text{Tag}$	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, andere Kombinationspartner)	Dosierung, Dosierungsschema und Kombinationspartner laut Fachinformation von Insulin glargin (Lantus [®]), Lixisenatid (Lyxumia [®]) und der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua [®])
Komparator	E3	zweckmäßige Vergleichstherapie (vgl. 3.1.1): Humaninsulin ¹ + Metformin (BOT) ² oder Humaninsulin ¹ + Empagliflozin (BOT) ³ oder Humaninsulin ¹ + Liraglutid ³ oder Humaninsulin (CT) ⁴ . Dosierung aller Wirkstoffe gemäß Fachinformation.	Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Es handelt sich um die in Modul 3, Abschnitt 3.1.1 definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet A
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Studie ist keine RCT	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz.
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Mindeststudiendauer, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen [1].

Publikationstyp	E7	Studienbericht (CSR), Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster	Die Kriterien des CONSORT Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO).
<p>¹Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) oder ein langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin, Insulin detemir).</p> <p>²Nur bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.</p> <p>³Nur bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.</p> <p>⁴CT mit einem Mischinsulin. Nur bei Patienten, bei denen Humaninsulin + Metformin nicht ausreichend wirksam bzw. Empagliflozin unverträglich, kontraindiziert oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist.</p>				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 03.01.2018 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Gesucht wurde nach Datenbankeinträgen, in denen das zu bewertende Arzneimittel selbst (FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid) oder beide Wirkstoffe, die im zu bewertenden Arzneimittel miteinander kombiniert werden (Insulin glargin und Lixisenatid), aufgeführt sind. Dabei wurden Synonyme der Bezeichnung der FRC sowie Synonyme der beiden Wirkstoffe als Freitext- oder ggf. als MeSH-Begriffe verwendet. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde nicht vorgenommen, um eine möglichst breite Suche zu gewährleisten.

Eine Suche für RCT für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 04.01.2018 eine Suche nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. In www.clinicaltrials.gov und dem EU Clinical Trials Register wurde hierbei nach Datenbankeinträgen gesucht, in denen das zu bewertende Arzneimittel selbst (FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid) oder beide Wirkstoffe, die im zu bewertenden Arzneimittel miteinander kombiniert werden (Insulin glargin und Lixisenatid), aufgeführt sind. Dabei wurden Synonyme der Bezeichnung der FRC sowie Synonyme der beiden Wirkstoffe verwendet. Im ICTRP sowie im Register des PharmNet.Bund sind hingegen nur weniger komplexe Suchen möglich. Daher wurde in diesen Registern nach Einträgen gesucht, in denen die FRC oder der Wirkstoff Lixisenatid aufgeführt sind. Es wurde in diesen Datenbanken also darauf verzichtet, die Suche nach dem Wirkstoff Lixisenatid über den „UND“-Operator mit der Suche nach Insulin glargin zu verknüpfen. Weitere Einschränkungen der Suche wurden in keinem Fall vorgenommen, um eine möglichst breite Suche zu gewährleisten. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) durchgeführt.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

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.

Von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.1 zusammenfassend dargestellt und in den Bewertungsbögen Anhang 4-F detailliert dokumentiert.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder geringerer Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [8].

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie wird ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien zu Grunde gelegt. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart.

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

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

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

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

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien erwendet 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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind verschiedene prognostische Faktoren bekannt. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Charakteristika und potenzielle prognostische Faktoren werden zur Beschreibung der Population der Studien, die in die Bewertung des Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid eingeschlossen wurden, in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt (für eine Beschreibung der Operationalisierung der einzelnen Charakteristika siehe Tabelle 4-4):

- Demografische Charakteristika
 - Alter und Altersgruppe
 - Geschlecht
 - Region
 - Ethnie I („race“)
 - Ethnie II („ethnicity“)
- Prognosefaktoren/Krankheitsschwere
 - HbA1c bei Screening und Baseline
 - HbA1c-Gruppe bei Baseline
 - BMI bei Baseline
 - BMI-Gruppe bei Baseline
 - Dauer des Diabetes
 - Kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- Anzahl und Art der Vortherapie
 - Metformin-Dosis bei Baseline

- Vortherapie mit einem zweiten OAD
- Wirkstoffklasse des zweiten OAD

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach § 2 Absatz 3 Satz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung wird der patientenrelevante therapeutische Effekt als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Anzahl der Todesfälle

Patientenrelevanz

Durch eine Reduktion der Anzahl der Todesfälle wird eine Verlängerung des Überlebens erzielt. Die Anzahl der Todesfälle ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Operationalisierung/Validität

Da die Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Studienendpunkt vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Erfassung der Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung der Mortalität ausgewertet.

Die Anzahl der Todesfälle unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)

Blutzuckerkontrolle – HbA1c-Wert

Patientenrelevanz

Die Kontrolle des Blutzuckerwerts ist eines der primären Ziele der Diabetes-Therapie [4]. Die klinische Relevanz des Blutzuckerwerts wird daran deutlich, dass durch eine Reduktion des HbA1c-Werts diabetesassoziierte mikro- und makrovaskuläre Risiken signifikant verringert werden können. In einer Teilstudie (UKPDS 35) der *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ließ sich demnach durch eine Senkung des HbA1c-Werts um einen Prozentpunkt das relative Risiko mikrovaskulärer Folgeerkrankungen um 37 % und das relative Risiko makrovaskulärer Folgeerkrankungen um 12 – 16 % verringern [9]. Die Ergebnisse

dieser Teilstudie wurden später durch die Erkenntnisse aus einer Follow-Up-Untersuchung der UKPDS-Patienten gestützt und ergänzt. Es zeigte sich, dass eine frühzeitige normnahe Blutzuckereinstellung langfristig sowohl die Mortalität als auch die Häufigkeit mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen senken kann [10].

Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)*, in der eine intensive blutzuckersenkende Therapie das Auftreten und das Fortschreiten von Nephropathien sowie von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen verringerte [11]. Eine Metaanalyse von vier prospektiven randomisierten Studien mit Typ-2-Diabetes-Patienten (UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT) zeigte weiterhin, dass eine intensive Senkung des Blutzuckers zu einer statistisch signifikanten Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte führt [12, 13].

Die NVL Diabetes mellitus Typ 2 gibt die Einstellung eines möglichst normnahen HbA1c-Werts als zentrales Therapieziel an, wobei diese Einstellung unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren (Alter, Komorbiditäten, Patientenpräferenz etc.) erfolgen soll. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren nennt die NVL einen HbA1c-Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %, um Folgekomplikationen der Diabetes-Erkrankung zu verhindern [4].

Hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands stellt eine langfristig optimale Blutzuckerkontrolle, die durch einen normnahen HbA1c-Wert abgebildet wird, das zentrale Therapieziel der Diabetes-Therapie dar. Eine Senkung des HbA1c-Werts ist demzufolge mit einer patientenrelevanten Verbesserung des Gesundheitszustands direkt verbunden. Dies zeigt sich auch an der Aufnahme des HbA1c-Werts in die Qualitätsziele des Disease Management Programms (DMP) Diabetes mellitus Typ 2, in dessen Rahmen der HbA1c-Wert regelmäßig zu erfassen ist [14].

Operationalisierung/Validität

Die Blutzuckerkontrolle, die mit der jeweils betrachteten Therapie (zu bewertendes Arzneimittel oder zVT) erzielt werden kann, wird anhand der Änderung des HbA1c-Werts über die randomisierte Behandlungsphase der jeweiligen Studie nachvollzogen. Die Änderung des HbA1c-Werts wird anhand von Messungen des HbA1c-Werts zu Beginn und Ende der randomisierten Behandlungsphase der jeweiligen Studie bestimmt.

Der HbA1c-Wert unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

Körpergewicht

Patientenrelevanz

Insulin sowie Arzneimittel, die die Insulinsekretion fördern, bewirken häufig eine Zunahme des Körpergewichts [15]. Das IQWiG sieht die Steigerung des Körpergewichts laut der Abschlussberichte früherer Projekte als unerwünschte Arzneimittelwirkung und hat sie

dementsprechend als patientenrelevanten Endpunkt in die Bewertung verschiedener Arzneimittel im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 einbezogen [16, 17].

Da eine Verringerung des Körpergewichts bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas mit einer Verbesserung der Blutzuckerkontrolle sowie der Verringerung des Risikos von Komorbiditäten wie koronarer Herzkrankheit und erhöhtem Blutdruck verbunden ist, empfiehlt die NVL Diabetes mellitus Typ 2, bei diesen Patienten eine Reduktion des Körpergewichts anzustreben [4]. Als therapeutisch relevante Zielgröße gilt dabei laut NVL eine Gewichtsreduktion um 5 % für Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) $> 27 \text{ kg/m}^2$ und $< 35 \text{ kg/m}^2$ und eine Gewichtsreduktion um 10 % für Patienten mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.

Aufgrund der günstigen Effekte einer Gewichtsreduktion auf das Risiko von zahlreichen schwerwiegenden Komorbiditäten (z. B. Koronare Herzkrankheit, Fettleber, Hypertonie, Dyslipidämie) [18], auf die Lebensqualität [19, 20], auf die Blutzuckerkontrolle und auf weitere Aspekte des allgemeinen Gesundheitszustands von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird der Effekt auf das Körpergewicht als patientenrelevanter Aspekt der Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Diabetes-Therapie eingestuft.

Operationalisierung/Validität

Der Effekt einer Therapie auf das Körpergewicht wird anhand von Messungen des Körpergewichts zu Beginn und Ende der Behandlung mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bzw. der zVT bestimmt.

Das Körpergewicht unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

EQ-5D-3L (VAS)

Patientenrelevanz

Der Fragebogen *EuroQol 5 Dimensions 3 Level* (EQ-5D-3L) bildet Aspekte der Lebensqualität (Nutzwertskala) und des Gesundheitszustandes (visuelle Analogskala, VAS) ab. Der mit Hilfe der VAS ermittelte Gesundheitszustand wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens bzgl. des Gesundheitszustands herangezogen [21-23].

Die mittels Nutzwertskala erhobene Lebensqualität wird hingegen nicht herangezogen. Grund hierfür ist, dass die möglichen Gesundheitszustände mit Hilfe einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz in einen Lebensqualitätsindex transformiert [24] werden. Da die Bewertung des Gesundheitszustandes somit nicht durch den Patienten selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird, schließen G-BA und IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung mit ein, weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wird.

Operationalisierung/Validität

Der EQ-5D-3L bestimmt den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten anhand einer Selbsteinschätzung auf einer VAS mit Werten zwischen 0 und 100, die ähnlich der Skala eines Thermometers präsentiert wird. Auf der VAS entspricht ein Wert von 100 dem „besten vorstellbaren Gesundheitszustand“ und ein Wert von 0 dem „schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand“. Die Patienten sind aufgefordert, auf dieser Skala den Punkt zu markieren, der ihrem eigenen Gesundheitszustand entspricht [25].

Es liegen für den EQ-5D-3L in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten [24, 25].

Der EQ-5D-3L ist als weitverbreitetes, valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt. Die EQ-5D-3L (VAS) ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen [24].

Der Effekt einer Therapie auf den allgemeinen Gesundheitszustand wird anhand der Selbsteinschätzung der Patienten auf der EQ-5D-3L (VAS) zu Beginn und Ende der Behandlung mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bzw. der zVT bestimmt.

Eine klinisch relevante Differenz des Werts der EQ-5D-3L (VAS) wurde von Pickard et al. in onkologischen Indikationen mit Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt, wobei sowohl der ECOG-Performance-Status als auch FACT-G-Quintile als Anker dienten [26]. Während die minimale klinisch relevante Differenz (*minimal clinically important difference*, MCID) bei der Validierung mit Hilfe des ECOG-Performance-Status bei 8 bis 12 Punkten lag, resultierte aus der Verwendung von FACT-G-Quintilen als Anker eine Spanne von 7 bis 10 Punkten. Da die Beurteilung des ECOG-Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch den Patienten selbst erfolgt, wird insbesondere die Validierung mittels FACT-G als relevant erachtet und folglich die Schwellenwerte 7 und 10 Punkten als Kriterien für eine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands herangezogen. Tatsächlich wurde dieser Schwellenwert bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen akzeptiert [21, 22]. Da es sich um ein generisches Messinstrument handelt, werden die in onkologischen Indikationen ermittelten Schwellenwerte auch im vorliegenden Dossier verwendet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens der FRC gegenüber der zVT wird daher eine Steigerung des VAS-Wertes um 7 oder 10 Einheiten als klinisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung des Gesundheitszustands aufgefasst. Es werden entsprechend separate Auswertungen des Anteils der Patienten vorgenommen, die eine Steigerung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um 7 bzw. 10 Einheiten anzeigen.

TRIM-D

Patientenrelevanz

Der krankheitsspezifische Fragebogen *Treatment Related Impact Measure for Diabetes* (TRIM-D) erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand und die Patientenzufriedenheit aus

Sicht von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 anhand von 28 Fragen in fünf Domänen (Belastung durch die Therapie, tägliches Leben, Diabetes-Management, Compliance und psychologische Gesundheit). Da die Patientenzufriedenheit gemäß bisheriger Beschlüsse des G-BA in der frühen Nutzenbewertung keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, sind nur diejenigen Domänen des TRIM-D, die den Gesundheitszustand der Patienten abbilden, als patientenrelevant anzusehen. Dies sind die Domänen tägliches Leben und psychologische Gesundheit. Die anderen durch den TRIM-D erfassten Aspekte sowie der Gesamtwert des Fragebogens, der patientenrelevante und nicht patientenrelevante Domänen beinhaltet, sind hingegen nicht als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung/Validität

Der TRIM-D besteht aus 28 Fragen, die von den Patienten selbst jeweils auf einer Skala mit fünf Kategorien von (1) überhaupt nicht zufrieden/zweckmäßig bzw. niemals bis (5) extrem zufrieden/zweckmäßig bzw. immer beantwortet werden. Fünf der 28 Fragen werden der Domäne tägliches Leben und acht der 28 Fragen der Domäne psychologische Gesundheit zugeordnet. Aus den Antworten werden ein Gesamtwert sowie die Werte der einzelnen Domänen jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 errechnet. Ein höherer Wert zeigt dabei einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine höhere Patientenzufriedenheit an [27].

Die Validität des TRIM-D-Fragebogens wurde in mehreren Studien gezeigt, in denen eine hohe interne Konsistenz ($\alpha > 0,86$ bzw. $> 0,70$) und Test-Retest-Reliabilität ($> 0,71$) nachgewiesen wurden [27, 28].

Der Effekt einer Therapie auf den allgemeinen Gesundheitszustand wird anhand des TRIM-D-Werts in den Domänen tägliches Leben und psychologische Gesundheit zu Beginn und Ende der Behandlung mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bzw. der zVT bestimmt. Aus den übrigen drei Domänen und dem Gesamtwert wird keine Aussage zum Effekt der Therapie abgeleitet.

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

IWQoL-Lite

Patientenrelevanz

Der Fragebogen *Impact of Weight on Quality of Life Lite* (IWQoL-Lite) ist ein validiertes Messinstrument dafür, wie das Körpergewicht die Lebensqualität eines Patienten beeinflusst. Da Gewichtsneutralität oder im Optimalfall eine Gewichtsreduktion laut NVL ein wichtiges Therapieziel der Diabetes-Behandlung darstellt [4], liefert der IWQoL-Lite somit patientenrelevante Daten zu diesem Aspekt der Diabetes-Therapie. Die Lebensqualität wird dabei anhand der fünf Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, Selbstbewusstsein, Sexualleben, Einschränkungen im öffentlichen Leben und Arbeit erfasst.

Operationalisierung/Validität

Der IWQoL-Lite umfasst insgesamt 31 Fragen, die jeweils auf einer Skala mit fünf Kategorien von „niemals zutreffend“ bis „immer zutreffend“ beantwortet werden. Aus den Antworten wird ein Gesamtwert auf einer Skala von 0 bis 100 errechnet, wobei 0 die schlechteste und 100 die beste Lebensqualität darstellt. Der Gesamtwert wird nur errechnet, wenn der jeweilige Patient mindestens 75 % aller Fragen beantwortet hat [29].

Die interne und externe Validität des IWQoL-Lite-Fragebogens wurde in zwei Untersuchungen nachgewiesen. In beiden Studien ergaben sich für den IWQoL-Lite-Gesamtwert eine hohe interne Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität sowie eine hohe Korrelation des IWQoL-Lite mit einer generischen Messung der Lebensqualität anhand des Fragebogens Short-Form 36 (SF-36). Zudem wurden hohe Korrelationen des IWQoL-Lite mit dem BMI, der *Rosenberg self-esteem scale* (RSE), der *Marlowe–Crowne social desirability scale*, globalen Bewertungen der Lebensqualität sowie Bewertungen des Sexuallebens und von Einschränkungen im öffentlichen Leben festgestellt [29, 30].

Der Effekt einer Therapie auf die Lebensqualität wird anhand des IWQoL-Lite-Gesamtwerts und der Werte der fünf Domänen zu Beginn und Ende der Behandlung mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bzw. der zVT bestimmt.

Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) spiegelt die Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie wider und gibt Aufschluss über mögliche Nebenwirkungen eines Arzneimittels. Neben der Häufigkeit des Auftretens von UE ist auch deren Schwere von Relevanz.

Operationalisierung/Validität

UE werden unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert als jedes die Gesundheit beeinträchtigende medizinische Ereignis. Es werden alle UE dargestellt, die sich während der Behandlung der Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der zVT entwickelten oder verschlimmerten (*treatment emergent adverse events*, TEAE), nicht jedoch diejenigen UE, die während der Screening- oder Run-In-Phase oder nach Abschluss der Behandlung erstmals auftraten.

Schwerwiegende TEAE werden operationalisiert als alle TEAE, die zum Tode führten, lebensbedrohlich waren, eine Krankenhauseinweisung oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machten, in einer bleibenden oder erheblichen Behinderung oder Einschränkung resultierten, eine angeborene Fehlbildung oder ein Geburtsfehler oder auf andere Weise medizinisch bedeutsam waren.

Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichen TEAE, schwerwiegenden TEAE und TEAE, die zum Studienabbruch geführt haben. Dabei werden die Ergebnisse zu jeglichen TEAE lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Bewertung der Verträglichkeit der Therapie herangezogen, da in dieser Kategorie auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind.

Die Nebenwirkungen einer Therapie werden zunächst anhand der Gesamtrate der aufgetretenen TEAE, schwerwiegenden TEAE, TEAE, die zum Studienabbruch führten, und TEAE, die zum Tode führten, eingeschätzt und mittels geeigneter Effektschätzer zwischen verschiedenen Therapien verglichen. Ergänzend werden alle TEAE mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ in einem Behandlungsarm auf Ebene der nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodierten System Organ Class (SOC) und der Preferred Terms (PT) dargestellt. Diejenigen TEAE auf PT-Ebene, die einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von mehr als 5 Prozentpunkten aufweisen, werden im Detail diskutiert und anschließend als bedeutsam oder nicht bedeutsam klassifiziert. Diesem Schwellenwert liegt das Vorgehen in anderen Nutzenbewertungen, z. B. zu Regorafenib (D-077) zugrunde [31].

Die unerwünschten Ereignisse auf PT-Ebene werden nur mittels der Gesamtraten des Auftretens dargestellt. Aufgrund der Vielzahl an PTs und der daraus resultierenden teilweise kleinen Anzahl an Ereignissen wurden keine zugehörigen Effektschätzer berechnet. Die Darstellung des numerischen Unterschiedes der Inzidenzen ermöglicht dennoch eine explorative Abschätzung des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Ausnahme bilden TEAE, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, da bekannt ist, dass Lixisenatid – wie andere GLP-1-Rezeptoragonisten auch – gastrointestinale Nebenwirkungen hat [32]. Daher werden für gastrointestinale TEAE abweichend von anderen TEAE geeignete Effektschätzer berechnet und dargestellt. Die Bewertung der gastrointestinalen TEAE erfolgt jedoch auch hier nur anhand der TEAE auf PT-Ebene, die einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von mehr als 5 Prozentpunkten aufweisen.

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards einschließlich der Kodierung gemäß MedDRA und ist somit validiert.

Hypoglykämien – Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Patientenrelevanz

Hypoglykämien sind eine spezifische Nebenwirkung vieler blutzuckersenkender Arzneimittel, insbesondere von Insulin und die Insulinsekretion befördernden Arzneimitteln. Hypoglykämische Symptome sind vielfältig und reichen von Heißhunger und Übelkeit bis hin zu zentralen Kreislauf- oder Atemstörungen [4].

Hypoglykämien sind ein erheblicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden [33]. Bestimmte Personengruppen mit Typ 2 Diabetes (z. B. Kraftfahrer, Personen, die Maschinen bedienen) sind durch das plötzliche Auftreten einer Hypoglykämie in besonderem Maße gefährdet, sodass für diese Patienten die Gefahr einer Hypoglykämie eine eingeschränkte

Berufsfähigkeit nach sich ziehen kann [34]. Das Auftreten von Hypoglykämien verringert die Lebensqualität von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesenermaßen deutlich und kann auch das Sozialleben und die Therapieadhärenz negativ beeinflussen [35-38].

Die NVL benennt das Vermeiden von insbesondere schweren Hypoglykämien daher als eines der wichtigsten Therapieziele der Diabetes-Therapie [4]. Auch der G-BA hat in vorherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die Patientenrelevanz des Auftretens von Hypoglykämien bestätigt, so z. B. in den Verfahren zu Sitagliptin und Saxagliptin [39, 40].

Operationalisierung/Validität

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien werden als Ereignisse operationalisiert, die typische Symptome einer Hypoglykämie aufwiesen und unmittelbar durch eine Blutzuckermessung, die einen Blutglukosewert ≤ 70 mg/dl feststellte, bestätigt wurden. Typische Symptome einer Hypoglykämie konnten dabei unter anderem Schweißausbrüche, Nervosität, Kraftlosigkeit, Zittern, Schwindel, Heißhunger, Herzrasen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Anfälle, Bewusstlosigkeit oder Koma sein. Der in der Studie *a priori* definierten Grenzwert der Blutzuckermessung von ≤ 70 mg/dl entspricht den aktuellen Richtlinien der *American Diabetes Association* (ADA) sowie den derzeit gültigen Empfehlungen der EMA [41, 42].

Ergänzend werden symptomatische bestätigte Hypoglykämien mit einem Grenzwert der Blutzuckermessung von < 60 mg/dl als *a priori* definierte Sensitivitätsanalyse dargestellt [43].

Das Hypoglykämie-Risiko einer Therapie wird auf Basis der Gesamtrate des Auftretens von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien bestimmt und mittels geeigneter Effektschätzer zwischen verschiedenen Therapien verglichen.

Durch die Bestätigung der Hypoglykämie durch eine Blutzuckermessung, die keiner subjektiven Interpretation unterliegt, sind die Ergebnisse hinsichtlich bestätigter symptomatischer Hypoglykämien auch bei offenem Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

Hypoglykämien – Schwere symptomatische Hypoglykämien

Patientenrelevanz

Schwere Hypoglykämien sind laut NVL und ADA definiert als Unterzuckerungen, die nur mit Fremdhilfe behoben werden können. Häufig müssen schwere Hypoglykämien stationär behandelt werden [4]. Das Auftreten schwerer Hypoglykämien ist daher in noch höherem Maße als bei weniger schweren Hypoglykämien patientenrelevant und ihre Vermeidung ein wesentliches Ziel der Diabetes-Therapie [4].

Operationalisierung/Validität

Eine schwere symptomatische Hypoglykämie wird operationalisiert als Ereignis, bei dem a) die aktive Hilfe einer anderen Person notwendig ist, um Kohlenhydrate oder Glukagon zuzuführen oder um andere wiederbelebende Maßnahmen einzuleiten und das b) Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit oder Koma auslösen kann. Da diese Episoden mit einer zentralnervösen Unterzuckerung einhergehen können, die eine Blutzuckermessung verhindert, wird eine neurologische Erholung nach Wiederherstellung eines normalen Blutzuckerwerts als ausreichender Beleg dafür angesehen, dass das Ereignis aufgrund einer Unterzuckerung entstanden ist. Schwere symptomatische Hypoglykämien wurden nur dann als schwerwiegendes UE eingestuft, wenn sie alle Kriterien eines schwerwiegenden UE erfüllten. Alle schweren symptomatischen Hypoglykämien, die Anfälle, Bewusstlosigkeit oder Koma auslösten, wurden als schwerwiegendes UE eingestuft.

Abweichend von der Definition der NVL und der ADA hat der G-BA in den bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 die Notwendigkeit der Hilfe einer anderen Person als nicht hinreichend spezifisches Kriterium für die Operationalisierung schwerer Hypoglykämien angesehen [2, 44]. Der mögliche Einfluss dieser unterschiedlichen Operationalisierung auf die Ergebnisse der betrachteten Studien wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 diskutiert.

Das Risiko für schwere Hypoglykämien einer Therapie wird auf Basis der Gesamtrate des Auftretens von schweren symptomatischen Hypoglykämien bestimmt und mittels geeigneter Effektschätzer zwischen verschiedenen Therapien verglichen.

Aufgrund der Schwere der Symptome und der gemäß Operationalisierung notwendigen Beteiligung einer zweiten Person hat eine fehlende Verblindung des Patienten keinen Einfluss auf die Erhebung des Endpunkts. Die Ergebnisse hinsichtlich bestätigter symptomatischer Hypoglykämien sind daher auch bei offenem Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

4.2.5.2.3 Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier

Die Art der Analyse und Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier ist in nachstehender Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Operationalisierung und Analyse der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Verlängerung des Überlebens		
Anzahl der Todesfälle	Anzahl der Todesfälle	<ul style="list-style-type: none"> - Logistische Regression - CMH-Modell - Odds Ratio (OR) - Risk Ratio (RR) - Absolute Risikodifferenz (RD)
Verbesserung des Gesundheitszustands		

Blutzuckerkontrolle – HbA1c-Wert	Änderung des mittleren HbA1c-Werts von Beginn der Behandlung bis Ende der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - MMRM - Absolute Differenz (<i>LS mean difference</i>) der mittleren Änderung des HbA1c-Werts - Hedges' g
Körpergewicht	Änderung des mittleren Körpergewichts von Beginn der Behandlung bis Ende der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - MMRM - Absolute Differenz (<i>LS mean difference</i>) der mittleren Änderung des Körpergewichts - Hedges' g
EQ-5D-3L (VAS)	Änderung des mittleren EQ-5D-3L-(VAS-)Werts von Beginn der Behandlung bis Ende der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - MMRM - Absolute Differenz (<i>LS mean difference</i>) der mittleren Änderung des EQ-5D-3L-(VAS-)Werts - Hedges' g
	Anteil der Patienten mit Steigerung des EQ-5D-3L-(VAS-) Werts von Beginn der Behandlung bis Ende der Behandlung von ≥ 7 Einheiten	<ul style="list-style-type: none"> - Logistische Regression - CMH-Modell - Odds Ratio (OR) - Risk Ratio (RR) - Absolute Risikodifferenz (RD)
	Anteil der Patienten mit Steigerung des EQ-5D-3L-(VAS-) Werts von Beginn der Behandlung bis Ende der Behandlung von ≥ 10 Einheiten	<ul style="list-style-type: none"> - Logistische Regression - CMH-Modell - Odds Ratio (OR) - Risk Ratio (RR) - Absolute Risikodifferenz (RD)
TRIM-D (Gesamtwert sowie Werte individueller Domänen)	Änderung des mittleren TRIM-D-Gesamt- bzw. Domänenwerts von Beginn der Behandlung bis Ende der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - MMRM - Absolute Differenz (<i>LS mean difference</i>) der mittleren Änderung des TRIM-D-Werts - Hedges' g
Verbesserung der Lebensqualität		
IWQoL-Lite (Gesamtwert sowie Werte individueller Domänen)	Änderung des mittleren IWQoL-Lite-Gesamt- bzw. Domänenwerts von Beginn der Behandlung bis Ende der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - MMRM - Absolute Differenz (<i>LS mean difference</i>) der mittleren Änderung des IWQoL-Lite-Werts - Hedges' g
Verringerung von Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate TEAE - Schwerwiegende TEAE - TEAE mit Therapieabbruch - TEAE mit Todesfolge - Gastrointestinale TEAE nach MedDRA PT 	<ul style="list-style-type: none"> - Logistische Regression - CMH-Modell - Odds Ratio (OR) - Risk Ratio (RR) - Absolute Risikodifferenz (RD)
	<ul style="list-style-type: none"> - TEAE nach MedDRA PT 	<ul style="list-style-type: none"> - Gegenüberstellung Gesamtraten
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	Gesamtrate bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> - Logistische Regression - CMH-Modell - Odds Ratio (OR)

		<ul style="list-style-type: none"> - Risk Ratio (RR) - Absolute Risikodifferenz (RD)
Schwere symptomatische Hypoglykämien	Gesamtrate schwere symptomatische Hypoglykämien	<ul style="list-style-type: none"> - Logistische Regression - CMH-Modell - Odds Ratio (OR) - Risk Ratio (RR) - Absolute Risikodifferenz (RD)
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; MMRM: <i>Mixed model repeated measurements</i> ; LS: <i>Least squares</i> ; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i>		

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär 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 verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf

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

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

Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin (bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung) bzw. Humaninsulin + Empagliflozin (bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung) in Teilanwendungsgebiet A liegt nur die Studie LixiLan-O (EFC12404) vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

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.

Die folgenden Analysen wurden in der Studie LixiLan-O (EFC12404) als *a priori* geplante Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt:

- Eine ANCOVA, bei der fehlende Werte mittels einer LOCF-Strategie ersetzt wurden.
- Ein ANCOVA-Modell derjenigen Patienten der mITT-Population, die die vollständige 30-wöchige Behandlungsphase der Studie abgeschlossen hatten.
- Eine ANCOVA mit 100 *“imputed datasets“*, wobei die Ergebnisse der 100 Analysen kombiniert wurden. Fehlende HbA1c-Werte bei Woche 30 wurden 100 Mal berechnet und ergänzt, wobei abhängig ob Patienten die Studie vor Woche 30 abgebrochen hatten

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

oder ob die Patienten bis zum Schluss in der Studie waren aber keinen Wert bei Woche 30 hatten, unterschiedliche Methoden zur Ersetzung verwendet wurden.

- Dasselbe MMRM-Modell wie bei der primären Analyse exklusive der Messungen, die nach Erhalt einer *Rescue Therapy* stattgefunden hatten.
- Dasselbe MMRM-Modell wie bei der primären Analyse, jedoch nur einschließlich der vorab geplanten Messungen der HbA1c-Werte, die während der Behandlungsphase stattgefunden hatten.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergaben eine gute Übereinstimmung mit dem Ergebnis der primären Analyse und bestätigen so die Robustheit des Ergebnisses [45]. Da die Sensitivitätsanalysen keine weiterführenden für die frühe Nutzenbewertung der FRC relevanten Informationen liefern, werden sie im Folgenden nicht dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Im Protokoll der Studie LixiLan-O (EFC12404) sind *a priori* Merkmale für Subgruppenanalysen des primären Endpunkts HbA1c-Änderung von Baseline bis Woche 30 sowie einzelner sekundärer Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte definiert. Dabei handelt es sich um Subgruppenmerkmale der folgenden Kategorien (Details vgl. Tabelle 4-4):

- Demografische Charakteristika
- Prognosefaktoren/Krankheitsschwere
- Art der Vortherapie
- Antikörperstatus

Unabhängig vom Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird im Studienbericht der Studie LixiLan-O (EFC12404) *post hoc* zudem eine weitere Subgruppe definiert:

- Finale Insulin-Dosis I (< 10 U; ≥ 10 U bis < 20 U; ≥ 20 U bis < 30 U; ≥ 30 U bis ≤ 40 U; > 40 U bis ≤ 60 U; > 60 U)

Für die frühe Nutzenbewertung wird für das Merkmal „Finale Insulin-Dosis“ eine zweite Subgruppenanalyse mit abweichenden Kategorien ergänzt. Zudem wird eine Subgruppenanalyse auf Grundlage des Merkmals „kardiovaskuläre Vorerkrankung“ ergänzt. Die Kategorien des Subgruppenmerkmals „Land“ werden aufgrund der geringen Patientenzahl in einigen der an der Studie teilnehmenden Länder in Kategorien des Merkmals „Region“ zusammengefasst.

- Finale Insulin-Dosis II (< 60 U; ≥ 60 U)
- Kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja; nein)
- Region (West- und Zentraleuropa; Osteuropa; Nordamerika; Lateinamerika; Rest der Welt)

Die Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt sowie alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Die folgende Übersicht (Tabelle 4-4) zeigt alle *a priori* geplanten und *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte.

Die Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt sowie alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Da für die frühe Nutzenbewertung in

Teilanwendungsgebiet A nur diejenigen Patienten relevant sind, die vor der Studie Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD erhalten haben, wurden alle Subgruppenanalysen für diese Subpopulation der Patienten in LixiLan-O (EFC12404) durchgeführt. Die folgende Übersicht (Tabelle 4-4) zeigt alle *a priori* geplanten und *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte. Für die Subpopulation der Patienten, die vor der Studie Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD erhalten haben, erfolgten alle Subgruppenanalysen *post hoc*. Tabelle 4-7 gibt daher an, welche Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation *a priori* geplant waren.

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

Tabelle 4-4: A priori und post hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte

Subgruppenmerkmal	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	HbA1c- Änderung	Verträglichkeit (UE)	Symptomatische Hypoglykämien	Mortalität Körpergewicht EQ-5D-3L(VAS) IWQoL-Lite TRIM-D
Demografische Charakteristika					
Alter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 50 Jahre ▪ ≥ 50 Jahre – < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	a priori geplant	a priori geplant	a priori geplant	post hoc
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	a priori geplant	a priori geplant	post hoc
Ethnie I (<i>race</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kaukasisch ▪ schwarz ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	a priori geplant	post hoc	post hoc
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hispanisch ▪ nicht hispanisch 	a priori geplant	post hoc	post hoc	post hoc
Land	individuell	a priori geplant	n. d.	n. d.	n. d.
Region	<ul style="list-style-type: none"> ▪ West- und Zentraleuropa ▪ Osteuropa ▪ Nordamerika ▪ Lateinamerika ▪ Rest der Welt 	post hoc	post hoc	post hoc	post hoc
Prognosefaktoren/Krankheitsschwere					
Baseline HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 8 % ▪ ≥ 8 % 	a priori geplant	post hoc	post hoc	post hoc

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

Subgruppenmerkmal	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	HbA1c- Änderung	Verträglichkeit (UE)	Symptomatische Hypoglykämien	Mortalität Körpergewicht EQ-5D-3L(VAS) IWQoL-Lite TRIM-D
Baseline Body-Mass-Index	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 30 kg/m² ▪ ≥ 30 kg/m² 	a priori geplant	post hoc	post hoc	post hoc
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	post hoc	post hoc	post hoc	post hoc
Art der Vortherapie					
2. OAD vor Studienbeginn	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	post hoc	post hoc	post hoc
Antikörperstatus ¹					
Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ positiv ▪ negativ 	a priori geplant	a priori geplant	a priori geplant	post hoc
Insulin-Behandlung					
Finale Insulin-Dosis I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 10 U ▪ ≥ 10 U bis < 20 U ▪ ≥ 20 U bis < 30 U ▪ ≥ 30 U bis ≤ 40 U ▪ > 40 U bis ≤ 60 U ▪ > 60 U 	post hoc	post hoc	post hoc	post hoc
Finale Insulin-Dosis II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 60 U ▪ ≥ 60 U 	post hoc	post hoc	post hoc	post hoc
<p>UE = Unerwünschte Ereignisse; OAD = orales Antidiabetikum; LLOQ = <i>lower limit of quantification</i>; n.d. = nicht durchgeführt (weder <i>a priori</i> geplant noch <i>post hoc</i> durchgeführt)</p> <p>¹ Der Anti-Lixisenatid-Antikörper-Status wurde bei Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, nicht erhoben. Eine Analyse auf Basis dieses Subgruppenmerkmals ist daher für die bewertungsrelevanten Studienarme nicht möglich.</p>					

4.2.5.5.1 Methodik der Subgruppenanalysen

Für den Vergleich der beiden Behandlungen innerhalb von Subgruppen der Patienten werden die nachstehend beschriebenen Methoden verwendet.

Analyse dichotomer Endpunkte

Anzahl der Todesfälle, unerwünschte Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien, EQ-5D-3L-(VAS)-Responder

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wird ein logistisches Modell mit den festen Effekten Behandlungsgruppe, Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline, Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening, Visite, Region und den Interaktionstermen Behandlung*Visite, Behandlung*Subgruppe und Behandlung*Visite*Subgruppe sowie bei der Analyse der EQ-5D-3L-(VAS)-Responder der Kovariate Baseline-Wert*Visite verwendet. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten zwischen Subgruppen der Patienten wird der χ^2 -Test für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet. Die Interaktions-p-Werte werden übergreifend über die drei Behandlungsgruppen sowie für jedes Paar von Behandlungsgruppen bestimmt. Relevant ist der Interaktions-p-Wert für das Behandlungsgruppenpaar FRC vs. Insulin glargin.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

HbA1c-Änderung, Änderung des Körpergewichts, Änderung des EQ-5D-3L (VAS), Änderung des IWQoL-Lite, Änderung des TRIM-D

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wird ein gemischtes Modell mit Messwertwiederholungen (*mixed-effect model with repeated measures*, MMRM) innerhalb eines Missing-at-Random-Frameworks mit den festen Effekten Behandlungsgruppe, Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline, Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening, Visite, Region und den Interaktionstermen Behandlung*Visite, Behandlung*Subgruppe und Behandlung*Visite*Subgruppe sowie der Kovariate Baseline-Wert*Visite verwendet. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten zwischen Subgruppen der Patienten wird der F-Test für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet. Die Interaktions-p-Werte werden übergreifend über die drei Behandlungsgruppen sowie für jedes Paar von Behandlungsgruppen bestimmt. Relevant ist der Interaktions-p-Wert für das Behandlungsgruppenpaar FRC vs. Insulin glargin.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation dargestellt. Zusätzlich werden in einer separaten Zeile die Interaktions-p-Werte des jeweiligen Tests dargestellt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Das IQWiG sieht einen Interaktions-p-Wert von $\leq 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation an [8].

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte ist jedoch eine Reihe von Limitationen zu berücksichtigen.

So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wird und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorliegt. Jede Analyse ist daher nur als deskriptiv zu betrachten und sollte unter Einbeziehung der medizinischen Rationale, der Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg und des Ergebnisses für die Gesamtpopulation vorsichtig interpretiert werden. Ein Signifikanzniveau von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt).

Des Weiteren ist die eingeschlossene Studie LixiLan-O (EFC12404) nicht dahingehend gepowert, um die Überlegenheit der FRC gegenüber dem Studienkomparator in den Subgruppen aufzudecken [8, 45]. Zudem wurde nur für wenige Subgruppenmerkmale stratifiziert randomisiert. Daher sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann nur sehr vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist.

Die Darstellung und Interpretation von Effekten, die in den Subgruppen beobachtet werden, erfolgt unter vorangestellter Berücksichtigung der Interaktionstests. Es werden nur dann Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist. In diesem Fall sind die oben beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.*

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

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

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

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

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

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

- *Genauere 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.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LixiLan-O (EFC12404)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	FRC, Insulin glargin, Lixisenatid
LixiLan-L (EFC12405)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	FRC, Insulin glargin
ACT12374	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FRC, Insulin glargin
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Lixisenatid + Insulin glargin, Insulin glulisin q. d. + Insulin glargin, Insulin glulisin t. i. d. + Insulin glargin (ICT)
GetGoal-Duo 1 (EFC10781)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin, Placebo + Insulin glargin + Metformin
GetGoal-L (EFC6016)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid + Basalinsulin, Placebo + Basalinsulin
GetGoal-L-Asia (EFC10887)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid + Basalinsulin, Placebo + Basalinsulin
GetGoal-O (EFC12703)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid + OAD oder Basalinsulin, Placebo + OAD oder Basalinsulin
ELIXA (EFC11319)	ja	ja	abgeschlossen	Mindestens 10 Monate	Lixisenatid + SOC, Placebo + SOC
ORIGIN (LTS6035)	ja	ja	abgeschlossen	Median 6 Jahre	Insulin glargin + SOC, SOC
EFC12261	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid vor der Hauptmahlzeit, Lixisenatid vor dem Frühstück
LixiLan-G (EFC13794)	nein	ja	laufend	26 Wochen + 26 Wochen Extension	FRC, GLP-1-Rezeptoragonist
LixiLan JP-O1 (EFC14112)	nein	ja	laufend	26 Wochen + 26 Wochen	FRC, Lixisenatid

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Extension	
LixiLan JP-O2 (EFC14114)	nein	ja	laufend	26 Wochen	FRC, Insulin glargin
LixiLan JP-L (EFC14113)	nein	ja	laufend	26 Wochen	FRC, Insulin glargin
REMIT (IIT14739)	nein	nein	laufend	64 Wochen	FRC, SOC
LanLyx (PDY13335)	nein	nein	abgeschlossen	4 Wochen + 4 Wochen Extension	Lixisenatid, Insulin glargin, Lixisenatid + Insulin glargin in der Extension
LIXISL06651	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid + Insulin glargin, Sitagliptin + Insulin glargin
PDY14115	nein	ja	abgeschlossen	3 Tage	FRC (Dosis 1), FRC (Dosis 2), Placebo, Insulin glargin
PDY12625	nein	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Lixisenatid + Insulin glargin, Liraglutid 1,2 mg + Insulin glargin, Liraglutid 1,8 mg + Insulin glargin

FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; OAD: Orales Antidiabetikum; SOC: *Standard of care*

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

Die Angaben in Tabelle 4-1 haben den Stand 04.01.2018.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LixiLan-L (EFC12405)*	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
ACT12374	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)*	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
GetGoal-Duo 1 (EFC10781)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
GetGoal-L (EFC6016)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
GetGoal-L-Asia (EFC10887)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
GetGoal-O (EFC12703)	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
ELIXA (EFC11319)	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
ORIGIN (LTS6035)	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
EFC12261	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
LixiLan-G (EFC13794)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
LixiLan JP-O1 (EFC14112)	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
LixiLan JP-O2 (EFC14114)	Einschlusskriterium E7 (Publikationstyp) nicht erfüllt†
LixiLan JP-L (EFC14113)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
REMIT (IIT14739)	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
LanLyx (PDY133335)	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
LIXISL06651	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
PDY14115	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
PDY12625	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
*Darstellung dieser Studien erfolgt in Modul 4B	
†Es liegen bisher keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen wurde.	

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.

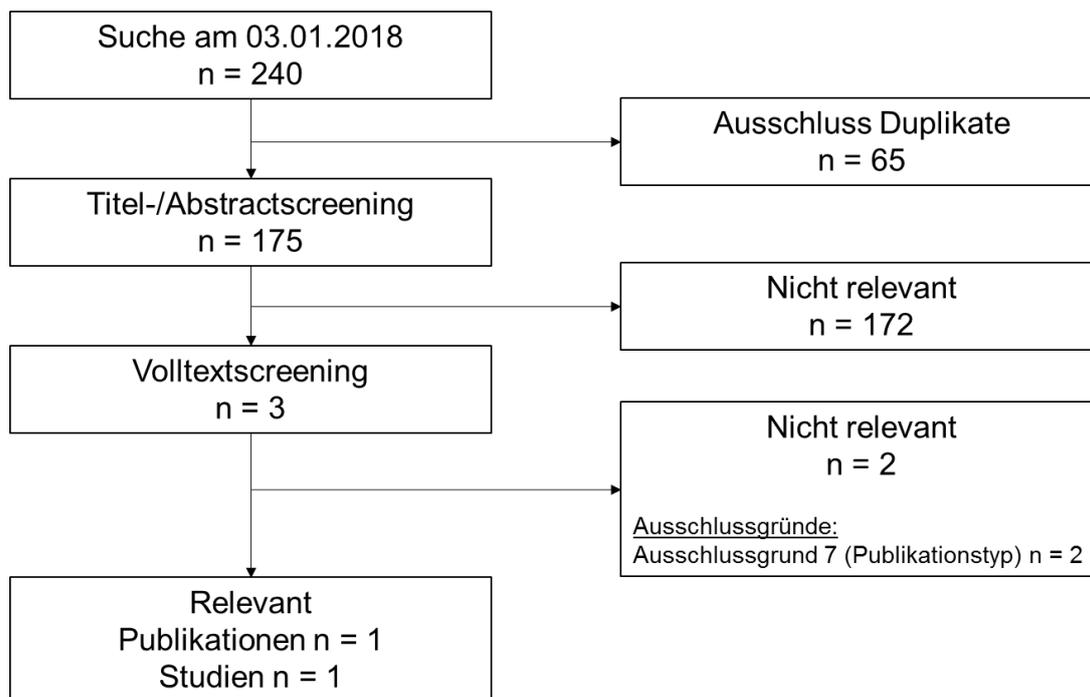


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 03.01.2018. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 240 Treffer, davon waren 65 Duplikate. Die verbleibenden 175 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. 172 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Für drei Treffer wurde der Volltext der Publikation gescreent. Zwei der im Volltext gescreenten Publikationen, für die in den Datenbanken keine Abstracts hinterlegt waren und die deswegen im Volltext gescreent werden mussten, wurden als nicht relevant ausgeschlossen, da es sich nicht um Primäpublikationen von Studiendaten handelte. Die verbleibende Publikation zur Studie LixiLan-O (EFC12404) wurde nach Volltextsichtung als relevant eingestuft.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. 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 4-7: 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)
LixiLan-O (EFC12404)	clinicaltrials.gov [46] EU-CTR [47] ICTRP [48] PharmNet.Bund [49]	ja	ja	abgeschlossen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern wurde am 04.01.2018 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 125 Treffer. Davon wurde die Studie LixiLan-O (EFC12404) als relevant eingeschlossen, alle übrigen Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D).

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 Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
LixiLan-O (EFC12404)	ja	ja	nein	ja [45]	ja [46-49]	ja [50]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Die Herleitung des Zusatznutzens basiert auf der Zulassungsstudie LixiLan-O (EFC12404), in der ein Vergleich zwischen der FRC und einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) mit den Wirkstoffen Insulin glargin und Metformin durchgeführt wurde, und erfolgt für die Subpopulation der in die Studie eingeschlossenen Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung zusätzlich zu Metformin mit einem zweiten OAD behandelt wurden.

Die Studie LixiLan-O (EFC12404) beinhaltete einen zweiten Vergleichsarm, in dem die Patienten Lixisenatid in Kombination mit Metformin erhielten. Da diese Behandlung nicht der zVT entspricht, werden die Ergebnisse dieses Studienarms im Folgenden nicht dargestellt.

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.

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

Tabelle 4-9: 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
LixiLan-O (EFC12404)	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem 2. OAD den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert (Metformin allein: HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,0\%$; Metformin + 2. OAD: HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$) (insulinnaive Patienten)	Insulin glargin + Lixisenatid (Fixed Ratio Combination; N = 469) Insulin glargin (N = 467) Lixisenatid (N = 234) <i>Bewertungsrelevante Subpopulation mit unzureichender Kontrolle unter Metformin + 2. OAD:</i> Insulin glargin + Lixisenatid (Fixed Ratio Combination; N = 274) Insulin glargin (N = 270) Lixisenatid (N = 133)	Run-in: 4 Wochen Behandlung: 30 Wochen Nachbeobachtung: 3 Tage	West- und Zentraleuropa (Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Spanien, Schweden, UK) Osteuropa (Estland, Lettland, Litauen, Rumänien, Russland, Ukraine) Nordamerika (Kanada, USA) Lateinamerika (Chile, Mexiko) Rest der Welt (Australien, Südafrika) 02/2014 – 06/2015	HbA1c; Körpergewicht, EQ-5D-3L (VAS), TRIM-D, IWQoL-Lite, unerwünschte Ereignisse (inklusive Hypoglykämien und Todesfälle)

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

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
		<p><i>Für die Nutzenbewertung relevante Subpopulation:</i> Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem 2. OAD den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert (HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$)</p>				

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

Studie	FRC	<i>Vergleichs- intervention</i>	<i>Vergleichs- intervention</i>	<i>Alle Studienarme</i>	<i>Vor Randomisierung</i>
		Insulin glargin	Lixisenatid	Begleit- medikation	Run-In-Phase
LixiLan-O (EFC12404)	Insulin glargin 10 – 60 U + Lixisenatid 5 – 20 µg mit fixem Dosis- verhältnis von 2:1 (Insulin glargin zwischen 10 und 40 U) bzw. 3:1 (Insulin glargin zwischen 30 und 60 U) Titration auf NBZ 80 – 100 mg/dl 1x täglich	Insulin glargin 1 – 60 U Titration auf NBZ 80 – 100 mg/dl 1x täglich	Lixisenatid 20 µg ggf. reduziert auf 10 µg Lixisenatid 1x täglich	Metformin ≥ 2000 mg/Tag oder maximal tolerierte Dosis, sofern diese ≥ 1500 mg/Tag	Insulin glargin 1 – 60 U Titration auf NBZ 80 – 100 mg/dl 1x täglich
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; NBZ: Nüchternblutzuckerwert					

Das in Modul 4A dargestellte Teilanwendungsgebiet umfasst ausschließlich diejenigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD nicht ausreichend reguliert werden kann. Da in die Studie LixiLan-O (EFC12404) sowohl Patienten, die vor der Studie ausschließlich Metformin und kein zusätzliches OAD erhielten, als auch Patienten, die vor der Studie zusätzlich zu Metformin ein zweites OAD erhielten, eingeschlossen worden waren, kann nur die Subpopulation derjenigen Patienten aus dieser Studie, die vor der Screening-Visite ein zweites OAD zusätzlich zu Metformin erhielten, für die Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die folgenden Tabellen zeigen die Charakterisierung der Gesamtpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) sowie der Subpopulation, die vor der Screening-Visite zusätzlich zu Metformin ein zweites OAD erhielten. Zudem entsprach die Behandlung der Patienten im Lixisenatid-Arm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Teilanwendungsgebiet A. Daher werden die Charakteristika der Patienten dieses Studienarms im Folgenden nicht dargestellt.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Alter, Geschlecht – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Altersgruppe nach Jahren				Geschlecht w/m n (%)
			< 50	≥ 50 bis < 65	≥ 65 bis < 75	≥ 75	
LixiLan-O (EFC12404) – randomisierte Population							
FRC	469	58,2 (9,5)	86 (18,3)	250 (53,3)	121 (25,8)	12 (2,6)	w: 247 (52,7) m: 222 (47,3)
Insulin glargin	467	58,3 (9,4)	82 (17,6)	271 (58,0)	97 (20,8)	17 (3,6)	w: 230 (49,3) m: 237 (50,7)
LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD – mITT-Population							
FRC	273	59,1 (9,7)	44 (16,1)	140 (51,3)	80 (29,3)	9 (3,3)	w: 146 (53,5) m: 127 (46,5)
Insulin glargin	269	59,7 (8,8)	36 (13,4)	158 (58,7)	64 (23,8)	11 (4,1)	w: 136 (50,6) m: 133 (49,4)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)							
Quellen: <i>Clinical Study Report LixiLan-O (EFC12404)</i> , Tabelle 11; efc12404_mhon2oad_subgroup_02MAR2017.pdf, Tabelle 1.1.1.1							

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

Studie Gruppe	N	Region*				
		West- und Nordeuropa	Osteuropa	Nordamerika	Lateinamerika	Rest der Welt
LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD – mITT- Population						
FRC	273	85 (31,1)	72 (26,4)	74 (27,1)	22 (8,1)	20 (7,3)
Insulin glargin	269	75 (27,9)	77 (28,6)	73 (27,1)	28 (10,4)	16 (5,9)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i>						
*Die Auswertung des <i>post hoc</i> eingeführten Patientencharakteristikums „Region“, das eine Zusammenfassung des in der Studie erfassten Patientencharakteristikums „Land“ darstellt, liegt nur für die bewertungsrelevante Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) vor, da die Einteilung nach Regionen für die Auswertung der <i>post hoc</i> durchgeführten Subgruppenanalyse vorgenommen wurde. Die Angaben der Patientenzahlen entstammen der Tabelle zur Subgruppenanalyse des primären Endpunkts „Änderung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 30“; Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_25AUG2017.pdf, Tabelle 1.4.1						

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

Studie Gruppe	N	Ethnie I (<i>race</i>)				Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	
		n (%)				n (%)	
		Kaukasisch	Schwarz	Asiatisch	Sonstige	Hispanisch	Nicht hispanisch
LixiLan-O (EFC12404) – randomisierte Population							
FRC	469	417 (88,9)	33 (7,0)	8 (1,7)	11 (2,3)	85 (18,1)	384 (81,9)
Insulin glargin	467	421 (90,1)	33 (7,1)	7 (1,5)	6 (1,3)	87 (18,6)	380 (81,4)
LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD – mITT- Population							
FRC	273	242 (88,6)	23 (8,4)	4 (1,5)	4 (1,5)	45 (16,5)	228 (83,5)
Insulin glargin	269	243 (90,3)	22 (8,2)	3 (1,1)	1 (0,4)	46 (17,1)	223 (82,9)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i>							
Quellen: <i>Clinical Study Report LixiLan-O (EFC12404)</i> , Tabelle 11; efc12404_mhon2oad_subgroup_02MAR2017.pdf, Tabelle 1.1.1.1							

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – HbA1c, BMI – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Screening HbA1c [%] MW (SD)	Baseline HbA1c [%] MW (SD)	Baseline-HbA1c-Stratum < 8 % / ≥ 8 % n (%)	Baseline BMI [kg/m ²] MW (SD)	Baseline-BMI-Stratum < 30 kg/m ² / ≥ 30 kg/m ² n (%)
LixiLan-O (EFC12404) – randomisierte Population						
FRC	469	8,17 (0,70)	8,11 (0,67)	< 8: 207 (44,1) ≥ 8: 260 (55,7)	31,64 (4,40)	< 30: 174 (37,1 %) ≥ 30: 295 (62,9 %)
Insulin glargin	467	8,20 (0,68)	8,13 (0,65)	< 8: 207 (44,3) ≥ 8: 262 (55,9)	31,66 (4,51)	< 30: 179 (38,3 %) ≥ 30: 288 (61,7 %)
LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD – mITT-Population						
FRC	273	7,90 (0,58)	7,99 (0,62)	< 8: 135 (49,5) ≥ 8: 138 (50,5)	31,43 (4,45)	< 30: 107 (39,2) ≥ 30: 166 (60,8)
Insulin glargin	269	7,98 (0,58)	8,06 (0,63)	< 8: 127 (47,2) ≥ 8: 142 (52,8)	31,34 (4,25)	< 30: 109 (40,5) ≥ 30: 160 (59,5)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung); BMI: Body-Mass-Index						
Quellen: <i>Clinical Study Report LixiLan-O (EFC12404)</i> , Tabellen 11; efc12404_mhon2oad_subgroup_02MAR2017.pdf, Tabelle 1.1.1.1						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Dauer des Diabetes, Metformin-Dosis – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Dauer des Diabetes [Jahre] MW (SD)	Baseline tägliche Metformin-Dosis [mg] MW (SD)
LixiLan-O (EFC12404) – randomisierte Population			
FRC	469	8,89 (5,51)	2246,1 (456,8)
Insulin glargin	467	8,66 (5,59)	2244,7 (444,7)
LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD – mITT- Population			
FRC	273	9,35 (5,40)	2288,5 (455,0)
Insulin glargin	269	9,35 (5,79)	2291,3 (436,8)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)			
Quellen: <i>Clinical Study Report LixiLan-O (EFC12404)</i> , Tabelle 12; efc12404_mhon2oad_subgroup_02MAR2017.pdf, Tabelle 1.2.1.1			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – 2. OAD bei Screening – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	2. OAD bei Screening ja/nein n (%)	2. OAD bei Screening nach Wirkstoffklasse n (%)				
			Gesamt*	Sulfonyl- harnstoff	Glinid	SGLT-2- Inhibitor	DPP-4- Inhibitor
LixiLan-O (EFC12404) – randomisierte Population							
FRC	469	ja: 291 (62,0) nein: 178 (38,0)	ja: 274 (58,4) nein: 195 (41,6)	259 (55,2)	3 (0,6)	2 (0,4)	12 (2,6)
Insulin glargin	467	ja: 288 (61,7) nein: 179 (38,3)	ja: 270 (57,8) nein: 197 (42,2)	249 (53,3)	10 (2,1)	2 (0,4)	11 (2,4)
LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD – mITT-Population							
FRC	273	ja: 271 (99,3) nein: 2 (0,7)	ja: 273 (100,0) nein: 0	258 (94,5)	3 (1,1)	2 (0,7)	12 (4,4)
Insulin glargin	269	ja: 267 (99,3) nein: 2 (0,7)	ja: 269 (100,0) nein: 0	248 (92,2)	10 (3,7)	2 (0,7)	11 (4,1)
<p>FRC: <i>Fixed ratio combination</i>; OAD: orales Antidiabetikum; SGLT-2: <i>Sodiumdependent glucose transporter 2</i>; DPP-4: <i>Dipeptidylpeptidase 4</i></p> <p>*Es ergeben sich Abweichungen zu den Angaben unter „2. OAD bei Screening“, da die Angabe „2. OAD bei Screening“ bereits vor der Randomisierung erhoben und zu deren Stratifizierung genutzt wurde, während für die Angabe „2. OAD bei Screening nach Wirkstoffklasse“ die vor der Randomisierung erhobenen Angaben nach der Randomisierung validiert und ggf. korrigiert wurden. Die Definition der bewertungsrelevanten Subpopulation der Patienten mit einem 2. OAD bei Screening basiert auf den nach der Randomisierung validierten Angaben. Abweichende Angaben zur Gesamtzahl der Patienten mit einem „2. OAD nach Wirkstoffklasse“ zwischen der Gesamtpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) und der bewertungsrelevanten Subpopulation ergeben sich aus den jeweils unterschiedlichen Analysepopulationen (randomisierte Population bzw. mITT-Population), auf denen die Angaben basieren.</p> <p>Quellen: <i>Clinical Study Report LixiLan-O (EFC12404)</i>, Tabellen 11 und 12; efc12404_mhon2oad_subgroup_02MAR2017.pdf, Tabelle 1.1.1.1; efc12404_mhon2oad_subgroup_02MAR2017.pdf, Tabelle 1.2.1.1;</p>							

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Kardiovaskuläre Vorerkrankung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Kardiovaskuläre Vorerkrankung
		ja/nein n (%)
LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD – randomisierte Population		
FRC	291	ja: 82 (28,2) nein: 209 (71,8)
Insulin glargin	288	ja: 74 (25,7) nein: 214 (74,3)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> *Die Auswertung des Patientencharakteristikums „Kardiovaskuläre Vorerkrankung“ liegt nur für die bewertungsrelevante Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) vor Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_04JUL2017.pdf, Tabelle 1.1.1		

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.

Studiendesign

Die Studie LixiLan-O (EFC12404) ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit drei Studienarmen. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der *fixed ratio combination* (FRC; Kombination zweier Wirkstoffe mit fixem Dosisverhältnis) aus Insulin glargin und Lixisenatid jeweils im Vergleich zu den Einzelkomponenten bei insulinnaiven Patienten zu prüfen, deren Blutzucker unter einer Vortherapie mit Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD nicht ausreichend reguliert werden konnte. Das primäre Ziel der Studie bezüglich des für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichs zwischen der FRC und Insulin glargin war es, bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 0,3 Prozentpunkten die Nicht-Unterlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 30 zu zeigen. Falls Nicht-Unterlegenheit vorlag, sollte die statistische Überlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 30 entsprechend der präspezifizierten Test-Hierarchie geprüft werden. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 2:2:1 und war stratifiziert nach Baseline-HbA1c-Wert (nach der Run-In-Phase; < 8 % / ≥ 8 %) und Nutzung eines zweiten OAD bei Screening (ja; nein). Insgesamt wurden 1170 Patienten in die randomisierte Behandlungsphase der Studie

eingeschlossen. Die randomisierte Phase der Studie hatte eine Dauer von 30 Wochen und folgte auf eine 4-wöchige Run-In-Phase.

Studienmedikation

In der Run-In-Phase wurde die orale antidiabetische Therapie der Patienten den Anforderungen der Studie angepasst. Falls vor der Studie ein zweites OAD eingenommen worden war, wurde dieses zu Beginn der Run-In-Phase abgesetzt. Falls vor der Studie Metformin eingenommen worden war, wurde die Metformin-Dosis in der Run-In-Phase bei einer täglichen Minimaldosis von 1500 mg patientenindividuell auf die maximal verträgliche Dosis eingestellt. Die Metformin-Therapie wurde anschließend während der randomisierten Behandlungsphase der Studie mit der in der Run-In-Phase eingestellten Dosis weitergeführt.

Je nach Studienarm erhielten die Patienten in der randomisierten Behandlungsphase einmal täglich die FRC, einmal täglich Insulin glargin oder einmal täglich Lixisenatid. Die FRC wurde in zwei Fertigungs zur Verfügung gestellt, die die beiden Wirkstoffe Insulin glargin und Lixisenatid in unterschiedlichen, aber jeweils fixen Dosisverhältnissen enthielten. Die Patienten im FRC-Arm starteten die randomisierte Behandlungsphase der Studie mit Pen A (pfirsichfarben), der die Wirkstoffe in einem Verhältnis von 2:1 enthielt, d. h. 2 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid, und somit den Dosisbereich zwischen 10 U/5 µg und 40 U/20 µg abdeckte. Pen B (olivfarben) enthielt die Wirkstoffe in einem Verhältnis von 3:1, d. h. 3 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid, und deckte den Dosisbereich zwischen 30 U/10 µg und 60 U/20 µg ab. Mittels der Insulin-glargin-Dosis titrierten die Patienten die FRC so, dass ein Nüchternblutzuckerwert von 80 bis 100 mg/dl erreicht wurde, wobei sie mit der Minimaldosis von Pen A (10 U/5 µg) starteten. Wenn zur Erreichung des Nüchternblutzucker-Zielwertes eine Insulin-glargin-Dosis > 40 U notwendig war oder wenn mit Pen A bei einer Insulin-glargin-Dosis \geq 30 U Nebenwirkungen auftraten, sollte die Behandlung auf Pen B umgestellt werden.

Patienten im Insulin-glargin-Arm erhielten Insulin glargin einmal täglich und titrierten die Dosis ebenfalls so, dass ein Nüchternblutzuckerwert von 80 bis 100 mg/dl erreicht wurde. Die Insulin-glargin-Dosis wurde dabei auf 60 U begrenzt, um die Vergleichbarkeit zur FRC zu gewährleisten.

Die Zieldosis für die Erhaltungsphase der Behandlung im Lixisenatid-Arm betrug 20 µg einmal täglich und sollte nach einer zweiwöchigen Titrationsphase, in der 10 µg Lixisenatid gegeben wurden, erreicht werden. Bei mangelhafter Verträglichkeit des GLP-1-Rezeptoragonisten konnte die Dosis in der Erhaltungsphase jedoch vorübergehend oder dauerhaft auf 10 µg gesenkt werden. Die Behandlung der Patienten im Lixisenatid-Arm entsprach nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Teilanwendungsgebiet A. Daher werden die Ergebnisse dieses Studienarms in Abschnitt 4.3.1 nicht dargestellt.

Auswertung der Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 30. Hinsichtlich dieses Endpunkts wurde auf Nicht-Unterlegenheit der FRC gegenüber Insulin

glargin und Überlegenheit der FRC gegenüber Lixisenatid getestet. Falls Nicht-Unterlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin gezeigt werden konnte, sollte zudem auf Überlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin getestet werden (hierarchischer Test). Weitere sekundäre Endpunkte der Studie waren u.a. die Änderung des Körpergewichts sowie patientenberichtete Ergebnisse (*patient reported outcomes*; PRO) auf Basis validierter Fragebögen (EQ-5D-3L, IWQoL-Lite, TRIM-D). Die Verträglichkeit und Sicherheit der Interventionen wurde anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, einschließlich Hypoglykämien, während der randomisierten Behandlungsphase (*treatment emergent adverse events*; TEAE) sowie anhand verschiedener Labor- und Vitalwerte geprüft.

Die Auswertung des primären Endpunkts sowie der stetigen sekundären Endpunkte erfolgte sowohl für die ursprünglich in der Studie untersuchte Gesamtpopulation als auch in der bewertungsrelevanten Subpopulation mittels eines gemischten Modells mit Messwertwiederholungen (*mixed-effect model with repeated measures*; MMRM) innerhalb eines Missing-at-Random-Frameworks. Die Sicherheitsendpunkte wurden in der ursprünglich in der Studie untersuchten Gesamtpopulation deskriptiv nach Behandlungsgruppe dargestellt ohne dass statistische Tests angewendet wurden. In der bewertungsrelevanten Subpopulation wird diesem Vorgehen für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA-Kodierung entsprochen, wobei unerwünschte Ereignisse, deren relative Häufigkeiten sich zwischen den Behandlungsgruppen um mehr als fünf Prozentpunkte unterscheiden, detailliert dargestellt werden. Die Gesamtraten der Sicherheitsendpunkte zuzüglich der unerwünschten Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt betrafen, und hypoglykämischer Ereignisse sowie sekundäre dichotome Wirksamkeitsendpunkte wurden für das vorliegende Dossier hingegen mittels einer logistischen Regression (Odds Ratio) bzw. nach der CMH-Methode (Relatives Risiko, Risikodifferenz) bzw. unter Annahme der approximativen Normalverteilung des Effektschätzers (Risikodifferenz) ausgewertet.

Studienpopulation

Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene insulinnaive Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit einer Behandlung aus Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD, das ein Sulfonylharnstoff, ein Glinid, ein SGLT-2-Inhibitor oder ein DPP-4-Inhibitor sein konnte, nicht ausreichend reguliert werden konnte und bei denen eine Intensivierung der Therapie angezeigt war. Patienten, die mit Metformin allein vorbehandelt waren und bei der Screening-Visite einen HbA1c < 7,5 % oder > 10 % aufwiesen, sowie Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren und bei der Screening-Visite einen HbA1c < 7,0 % oder > 9 % aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weitere relevante Ausschlusskriterien waren die Anwendung anderer OAD als der vorgenannten oder eines GLP-1-Rezeptoragonisten innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite, Absetzen eines GLP-1-Rezeptoragonisten wegen fehlender Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit in der Vergangenheit, die vorherige Anwendung eines Insulins, ein BMI ≤ 20 oder > 40 kg/m² und eine Vorgeschichte von Schlaganfall, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder Herzversagen, das eine Krankenhauseinweisung erforderte, innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visite.

Nur diejenigen Patienten, die in der Vortherapie Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD erhalten hatten, entsprechen der Patientenpopulation des im vorliegenden Modul 4A zu betrachtenden Teilanwendungsgebiet A der Nutzenbewertung der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid nach § 35a SGB V [51]. Daher wurde *post hoc* eine Analyse dieser Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) durchgeführt, bei der alle Patienten, die den Eintrag „nein“ bei dem Patientencharakteristikum „Anwendung eines zweiten OAD bei Screening nach Wirkstoffklasse“ aufwiesen, aus der Analyse entfernt wurden. Dieses Patientencharakteristikum ist nicht identisch mit dem vor der Randomisierung erhobenen Stratifizierungsfaktor „Nutzung eines zweiten OAD bei Screening“, da für die Angabe „Anwendung eines zweiten OAD bei Screening nach Wirkstoffklasse“ die vor der Randomisierung erhobenen Angaben nach der Randomisierung validiert und ggf. korrigiert wurden.

Patientencharakteristika

Die folgende Beschreibung der Patientencharakteristika bezieht sich ausschließlich auf die bewertungsrelevante Subpopulation der Patienten, die vor Studienbeginn ein zweites OAD zusätzlich zu Metformin erhielten. Im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) waren die Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation tendenziell etwas älter und waren bereits etwas länger an Diabetes erkrankt. Dieser Unterschied erklärt sich durch die Definition der Subgruppe, da die Patienten in der Subpopulation sich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden, in dem sie mit zwei statt einem OAD behandelt werden mussten. Bezüglich der anderen erhobenen Patientencharakteristika unterschied sich die bewertungsrelevante Subpopulation nicht von der Gesamtpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404).

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Parameter Alter, Geschlecht und Ethnie sowie krankheitsbezogener Parameter wie HbA1c, Krankheitsdauer und Vorbehandlung zwischen den Studienarmen festgestellt. Die Patienten waren ca. 60 Jahre alt und zu rund 90 % kaukasischer Abstammung. Sowohl zur Screening-Visite als auch zur Baseline (nach der Run-In-Phase) lag der HbA1c-Wert der Patienten bei ca. 8 %, bei einer mittleren Erkrankungsdauer des Diabetes von etwas mehr als 9 Jahren und einem mittleren BMI von ca. 31,4 kg/m². Zusätzlich zu Metformin erhielten mehr als 90 % der Patienten einen Sulfonylharnstoff als zweites OAD. Nur ein geringer Teil der Patienten erhielt zusätzlich zu Metformin ein Glinid (ca. 3 %), einen SGLT-2-Inhibitor (< 1 %) oder einen DPP-4-Inhibitor (ca. 4 %). Die mittlere Metformin-Dosis lag nach Einstellung in der Run-In-Phase bei knapp 2300 mg und ca. 27 % der Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation wiesen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt wurden mehr als 80 % der in die Studie LixiLan-O (EFC12404) eingeschlossenen Patienten, die unter Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten, in einem europäischen oder nordamerikanischen Zentrum behandelt. Etwa 30 % dieser Patienten wurden in einem west- oder zentraleuropäischen

Zentrum behandelt. 89,8 % der Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation waren zudem kaukasischer Abstammung. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse, die in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie beobachtet wurden, ohne Einschränkungen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Diese Einschätzung wird durch die Analyse der nach Region eingeteilten Subgruppen unterstützt, in der für keinen patientenrelevanten Endpunkt eine signifikante Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Regionen festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit für alle Endpunkte gegeben, sodass diese Einschätzung in Abschnitt 4.3.1.3.1 nicht endpunktspezifisch wiederholt wird.

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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LixiLan-O (EFC12404)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

LixiLan-O (EFC12404) ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral in einem stratifizierten Verfahren erstellt. Mit Hilfe eines Interactive-Voice/Web-Response-Systems (IVRS/IWRS) erfolgte die Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen, wodurch eine adäquate Verdeckung der Randomisierung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit aufgrund des offenen Studiendesigns ist auf Ebene der einzelnen Endpunkte zu diskutieren, da nicht alle Endpunkte in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig einzustufen. Insbesondere für objektiv

messbare Endpunkte, bei denen das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesigns gering ist, ist die Studie geeignet, um Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

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

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität			Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Verträglichkeit		
	Anzahl der Todesfälle	Änderung des HbA1c- Werts	Änderung des Körper- gewichts	Änderung der EQ-5D- 3L (VAS)	Änderung des TRIM-D	Änderung des IWQoL-Lite	Unerwünschte Ereignisse	Bestätigte symptoma- tische Hypo- glykämien	Schwere symptoma- tische Hypo- glykämien
LixiLan-O (EFC12404)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte

4.3.1.3.1.1 Anzahl der Todesfälle – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Anzahl der Todesfälle

Studie	Operationalisierung
LixiLan-O (EFC12404)	<p>Anzahl der Todesfälle</p> <ul style="list-style-type: none"> im gesamten Studienzeitraum (Beginn der Behandlung bis letzte geplante Visite bzw. Stabilisierung/Auflösung aller SUE), während der randomisierten Behandlungsphase der Studie (Baseline bis Woche 30), nach Ende der randomisierten Behandlungsphase der Studie sowie nach Ende der Studie (nach letzter geplanter Visite bzw. nach Stabilisierung/Auflösung aller SUE), wenn sie in der Datenbank dokumentiert waren. <p>Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Erfassung von UE erfasst. Analysepopulation: Safety-Population Statistisches Modell: Logistische Regression, CMH</p>
SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl der Todesfälle 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
LixiLan-O (EFC12404)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-O (EFC12404) um eine offene Studie handelt, wurde der Endpunkt unverblindet erhoben. Es handelt sich jedoch um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, der keiner subjektiven Interpretation unterliegt. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation. Da keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

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

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anzahl der Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – Safety-Population										
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin ^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
Tod während Studie	274	1 (0,4)	270	2 (0,7)	0,49 [0,04; 5,45]	0,5622	0,49 [0,04; 5,40]	0,5623	-0,4 [- ^b]	- ^b
Tod während Behandlungsphase	274	0	270	2 (0,7)	0,00 [- ^b]	- ^b	0,00 [- ^b]	- ^b	-0,7 [- ^b]	- ^b
Tod nach Behandlungsphase	274	1 (0,4)	270	0	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	0,4 [- ^b]	- ^b
Tod nach Studie	274	0	270	0	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b

OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: *Odds ratio*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als *fixed effects*. Berechnung RR inklusive KI mittels SAS-Prozedur FREQ und zugehöriger p-Wert mittels CMH-Statistik. Berechnung KI und p-Wert für RD unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers.

^b Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 1.1.1.1

Die Gesamtrate der Todesfälle war im Verlauf der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der Subpopulation von Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren, in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei insgesamt nur drei Todesfälle auftraten (Tabelle 4-22). In der relevanten Subpopulation starben einer der mit der FRC behandelten Patienten sowie zwei der mit Insulin glargin behandelten Patienten. Somit ergab sich bei einem OR von 0,49 und einem RR von 0,49 und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Todesfall in der mit der FRC behandelten Gruppe trat in der Nachbeobachtungszeit im Anschluss an die randomisierte Behandlungsphase auf, während die beiden Todesfälle in der mit Insulin glargin behandelten Gruppe während der randomisierten Behandlungsphase auftraten.

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.

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.2 Änderung des HbA1c-Werts – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Änderung des HbA1c-Werts

Studie	Operationalisierung
LixiLan-O (EFC12404)	(Primärer Endpunkt der Studie) Absolute Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) HbA1c-Werts (in %) von Baseline bis Woche 30 Zeitlicher Verlauf des mittleren (<i>LS mean</i>) HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 30 Analysepopulation: mITT-Population Statistisches Modell: MMRM
LS: <i>Least squares</i> ; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; MMRM: <i>Mixed model repeat measurements</i>	

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des HbA1c-Werts 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
LixiLan-O (EFC12404)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-O (EFC12404) um eine offene Studie handelt, wurde der Endpunkt unverblindet erhoben. Es handelt sich jedoch um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunkts adäquat umgesetzt. Da zudem keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

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

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
HbA1c (%)	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	273	8,00 (0,68)	-	-	267	8,03 (0,70)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	257	6,53 (0,74)	273	-1,66 (0,134)	257	6,89 (0,75)	267	-1,33 (0,134)	-0,33 (0,065)	[-0,457; -0,204]	<0,0001	-0,026 [-0,036; -0,016]

OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline*, angegeben ist der *least squares* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als *fixed effects* sowie Interaktionsterm „HbA1c-Wert bei Baseline*Visite“ als Kovariate

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.3.1.1

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem 2. OAD vorbehandelt waren, zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch signifikant stärkere Verringerung ($p < 0,0001$) des mittleren HbA1c um -0,33 Prozentpunkte (Tabelle 4-25). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet jedoch darauf hin, dass es sich dabei nicht um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls nicht unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt.

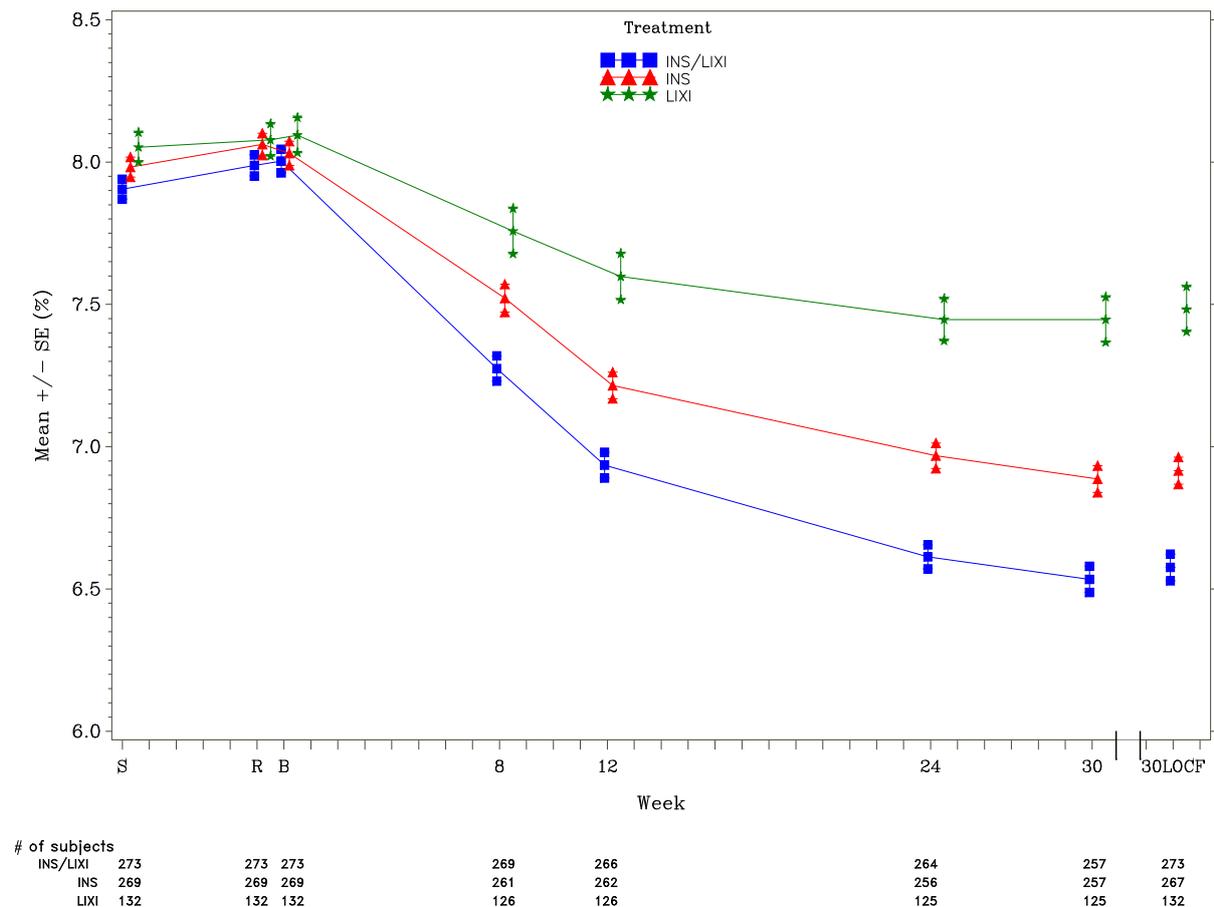


Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf des HbA1c-Werts in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404; mITT-Population). INS: Insulin glargin; LIXI: Lixisenatid; INS/LIXI: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; S: Screening; R: Run-In; B: Baseline; LOCF: *Last observation carried forward*. (Quelle: efc12404_mhon2oad_supgroup_06DEC17.pdf, Abbildung 2.1.1.1)

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem 2. OAD vorbehandelt waren, zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) über die 30-wöchige Behandlungsphase sowohl bei den Patienten unter der FRC als auch bei den Patienten unter Insulin glargin eine stetige Reduktion des HbA1c-Werts von ca. 8 % auf 6,53 % (FRC) bzw. 6,89 % (Insulin glargin).

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.

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.3 Änderung des Körpergewichts – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Änderung des Körpergewichts

Studie	Operationalisierung
LixiLan-O (EFC12404)	Absolute Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) Körpergewichts (in kg) von Baseline bis Woche 30. Analysepopulation: mITT-Population Statistisches Modell: MMRM
LS: <i>Least squares</i> ; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; MMRM: <i>Mixed model repeat measurements</i>	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des Körpergewichts 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
LixiLan-O (EFC12404)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-O (EFC12404) um eine offene Studie handelt, wurde der Endpunkt unverblindet erhoben. Es handelt sich jedoch um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunkts adäquat umgesetzt. Da zudem keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

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

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Änderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
Körpergewicht (kg)	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	273	88,75 (17,25)	-	-	268	88,38 (15,00)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	261	88,58 (17,62)	273	-0,34 (0,401)	257	89,13 (14,71)	268	0,90 (0,404)	-1,24 (0,320)	[-1,869; -0,613]	<0,0001	-0,100 [-0,150; -0,050]

OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline*, angegeben ist der *least squares* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als *fixed effects* sowie Interaktionsterm „Körpergewicht bei Baseline*Visite“ als Kovariate

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.4.1.1

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem 2. OAD vorbehandelt waren, zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC eine leichte Abnahme des Körpergewichts, wohingegen die Patienten unter Insulin glargin eine leichte Zunahme des Körpergewichts aufwiesen. Die Differenz der Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 30 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (p < 0,0001) der Änderung des mittleren Körpergewichts von -1,24 kg zugunsten der FRC (Tabelle 4-28). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet jedoch darauf hin, dass es sich dabei nicht um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls nicht unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt.

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.

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.4 Änderung der EQ-5D-3L (VAS) – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS)

Studie	Operationalisierung
LixiLan-O (EFC12404)	<p>Absolute Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) Werts der EQ-5D-3L (VAS) von Baseline bis Woche 30</p> <p>Die EQ-5D-3L (VAS) ist ein generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands anhand der Selbsteinschätzung der Patienten auf einer VAS von 0 bis 100.</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population</p> <p>Statistisches Modell: MMRM</p> <p><i>Responder-Analysen:</i></p> <p>Anteil (%) der Patienten mit Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) von Baseline bis Woche 30 um ≥ 7 Punkte</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population</p> <p>Statistisches Modell: Logistische Regression, CMH</p> <p>Anteil (%) der Patienten mit Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) von Baseline bis Woche 30 um ≥ 10 Punkte</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population</p> <p>Statistisches Modell: Logistische Regression, CMH</p> <p>Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte wurden alle in Woche 30 gemessenen Werte in die Auswertung einbezogen, einschließlich der Werte, die nach Absetzen der Studienmedikation oder nach Beginn einer <i>Rescue Therapy</i> gemessen wurden. Patienten, für die in Woche 30 kein gemessener Wert dokumentiert ist, wurden als Patienten ohne klinisch relevante Änderung behandelt.</p>
<p>EQ-5D-3L: <i>EuroQol 5 dimensions 3 levels</i>; VAS: <i>Visual analog scale</i>; LS: <i>Least squares</i>; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i>; MMRM: <i>Mixed model with repeated measurements</i>; EQ-5D-3L: <i>EuroQol 5 dimensions 3 levels</i>; CMH: <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i></p>	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) 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
LixiLan-O (EFC12404)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-O (EFC12404) um eine offene Studie handelt, wurde der Endpunkt unverblindet erhoben. Es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt; der Endpunkt unterliegt der subjektiven Interpretation des Patienten. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Es lagen keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts jedoch als hoch einzustufen.

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten eingehen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5 % betrug. Wie in Tabelle 4-31 dargestellt, wurde jedoch eine Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population von über 70 % erzielt. Zudem konnten 87,0 bzw. 86,5 % der Patienten, die in Woche 30 noch in der Studie verblieben, in die MMRM-Analyse eingehen, so dass die Verzerrung durch fehlende ausgefüllte Fragebögen keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Tabelle 4-31: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-3L (VAS) nach Erhebungszeitpunkt

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population						
	FRC (N=273)			Insulin glargin (N=269)		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT-Rücklaufquote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT-Rücklaufquote (%)
Baseline	273	242 (88,6)	88,6	267	250 (93,6)	92,9
Woche 12	270	238 (88,1)	87,2	267	241 (90,3)	89,6
Woche 30	269	234 (87,0)	85,7	267	231 (86,5)	85,9

OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid;
Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.2.1.29

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

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

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
EQ-5D-3L (VAS)	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Baseline	242	74,47 (15,90)	-	-	250	74,26 (15,62)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	234	80,38 (15,51)	242	2,39 (2,389)	231	79,39 (14,62)	250	1,41 (2,385)	0,98 (1,195)	[-1,365; 3,328]	0,4116	0,078 [-0,108; 0,264]

OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline*, angegeben ist der *least squares* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als *fixed effects* sowie Interaktionsterm „EQ-5D-3L (VAS) bei Baseline*Visite“ als Kovariate

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.5.1.2

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem 2. OAD vorbehandelt waren, zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin keine signifikant stärkere Verbesserung des mittleren Werts der EQ-5D-3L (VAS) (Tabelle 4-32).

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Anteil (%) der Patienten mit Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) von Baseline bis Woche 30 um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population										
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
Patienten mit Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7 Punkte	273	110 (40,3)	269	89 (33,1)	1,36 [0,96; 1,94]	0,0821	1,22 [0,97; 1,52]	0,0833	7,2 [-1,3; 15,7]	0,0950
Patienten mit Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte	273	99 (36,3)	269	75 (27,9)	1,47 [1,02; 2,12]	0,0370	1,30 [1,01; 1,67]	0,0380	8,4 [0,2; 16,6]	0,0450

OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: *Odds ratio*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; $\geq 8,0$ %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als *fixed effects*. Berechnung RR inklusive KI mittels SAS-Prozedur FREQ und zugehöriger p-Wert mittels CMH-Statistik. Berechnung KI und p-Wert für RD unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers.

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabellen 2.2.1.1 und 2.2.1.15

Der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7 Punkte war im Verlauf der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der Subpopulation von Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren, in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-33). In der relevanten Subpopulation erreichten 40,3 % der mit der FRC behandelten Patienten sowie 33,1 % der mit Insulin glargin behandelten Patienten von Baseline bis Woche 30 eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands um ≥ 7 Punkte auf der EQ-5D-3L (VAS). Somit ergab sich bei einem RR von 1,22 und einem OR von 1,36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte auf der EQ-5D-3L (VAS) erreichten hingegen 36,3 % der mit der FRC behandelten Patienten und 27,9 % der mit Insulin glargin behandelten Patienten. Für diese Operationalisierung einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands ergab sich daher bei einem OR von 1,47 und einem RR von 1,30 ein statistisch signifikanter Vorteil ($p = 0,0370$ bzw. $p = 0,0380$) für die FRC hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, gemessen mittels der EQ-5D-3L (VAS).

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.5 Änderung des TRIM-D – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Änderung des TRIM-D

Studie	Operationalisierung
LixiLan-O (EFC12404)	Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) TRIM-D-Gesamtwerts von Baseline bis Woche 30 Der TRIM-D erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand und die Patientenzufriedenheit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 anhand von 28 Fragen in fünf Domänen (Belastung durch die Therapie, tägliches Leben, Diabetes-Management, Compliance und psychologische Gesundheit). Analysepopulation: mITT-Population Statistisches Modell: MMRM
LS: <i>Least squares</i> ; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; MMRM: <i>Mixed model with repeated measurements</i> ; TRIM-D: <i>Treatment related impact measure for Diabetes</i> ; CMH: <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des TRIM-D 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
LixiLan-O (EFC12404)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-O (EFC12404) um eine offene Studie handelt, wurde der Endpunkt unverblindet erhoben. Es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt; der Endpunkt unterliegt der subjektiven Interpretation des Patienten. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Es lagen keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts jedoch als hoch einzustufen.

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten eingehen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5 % betrug. Wie in Tabelle 4-36 dargestellt, wurde jedoch eine Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population von weit über 70 % erzielt. Zudem konnten 96,3 bzw. 94,8 % der Patienten, die in Woche 30 noch in der Studie verblieben, in die MMRM-Analyse eingehen, so dass die Verzerrung durch fehlende ausgefüllte Fragebögen keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Tabelle 4-36: Berücksichtigungsanteil des TRIM-D nach Erhebungszeitpunkt

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population						
	FRC (N=273)			Insulin glargin (N=269)		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT- Rücklauf- quote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT- Rücklauf- quote (%)
Baseline	273	265 (97,1)	97,1	267	266 (99,6)	98,9
Woche 12	270	261 (96,7)	95,6	267	255 (95,5)	94,8
Woche 30	269	259 (96,3)	94,9	267	253 (94,8)	94,0
OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid;						
Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.2.1.30						

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

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Änderung des TRIM-D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin^a			
	N	MW (SD)	N	CFB (SE)^a	N	MW (SD)	N	CFB (SE)^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Gesamtwert</i>												
Baseline	265	70,45 (12,95)	-	-	266	70,18 (13,30)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	259	77,95 (12,85)	265	8,38 (2,274)	253	78,45 (11,47)	266	9,27 (2,283)	-0,89 (0,960)	[-2,777; 0,993]	0,3531	-0,082 [-0,256; 0,091]
<i>Belastung durch die Therapie</i>												
Baseline	264	66,78 (18,03)	-	-	265	66,02 (18,80)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	259	72,01 (17,50)	264	4,70 (3,078)	251	71,89 (17,10)	265	5,31 (3,091)	-0,62 (1,363)	[-3,295; 2,061]	0,6511	-0,040 [-0,215; 0,134]
<i>Tägliches Leben</i>												
Baseline	265	75,38 (17,70)	-	-	265	75,03 (18,61)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	258	77,37 (20,43)	265	3,45 (3,271)	251	79,44 (18,76)	265	6,13 (3,286)	-2,69 (1,491)	[-5,617; 0,241]	0,0720	-0,160 [-0,335; 0,014]
<i>Diabetes-Management</i>												
Baseline	265	52,60 (22,19)	-	-	265	54,15 (22,33)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	258	70,62 (18,00)	265	16,24 (3,640)	252	69,67 (16,95)	265	14,84 (3,655)	1,40 (1,551)	[-1,642; 4,449]	0,3658	0,080 [-0,094; 0,255]

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

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Compliance</i>												
Baseline	265	78,40 (17,70)	-	-	265	76,82 (19,27)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	257	85,21 (17,52)	265	10,66 (3,074)	252	84,97 (16,57)	265	11,02 (3,089)	-0,36 (1,327)	[-2,968; 2,246]	0,7859	-0,024 [-0,199; 0,150]
<i>Psychologische Gesundheit</i>												
Baseline	265	77,23 (17,85)	-	-	265	76,70 (18,67)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	258	83,56 (17,16)	265	7,28 (3,000)	254	85,16 (15,51)	265	9,42 (3,011)	-2,14 (1,257)	[-4,607; 0,329]	0,0892	-0,151 [-0,325; 0,023]
OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „Baseline-Wert*Visite“ als Kovariate Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.5.1.1; efc12404_mhon2oad_subgroup_05OCT17.pdf, Tabelle 1.1.1.1-1.1.1.5												

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem 2. OAD vorbehandelt waren, zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch nicht signifikant geringere Verbesserung des mittleren Gesamtwerts des TRIM-D um -0,89 Einheiten (Tabelle 4-37). Darüber hinaus wurde in keiner der fünf Domänen des TRIM-D ein signifikanter Unterschied der Änderung des jeweiligen Wertes zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt. Dies gilt auch für die beiden Domänen „tägliches Leben“ und „psychologische Gesundheit“, die den Gesundheitszustand der Patienten abbilden. Hier wurden jeweils statistisch nicht signifikant geringere Verbesserungen um -2,69 (tägliches Leben) bzw. -2,14 Einheiten (psychologische Gesundheit) des Werts der jeweiligen Domäne unter der FRC im Vergleich zu Insulin glargin festgestellt (Tabelle 4-37).

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.

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.6 Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts

Studie	Operationalisierung
LixiLan-O (EFC12404)	<p>Absolute Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) IWQoL-Lite-Gesamtwerts von Baseline bis Woche 30</p> <p>Der Fragebogen IWQoL-Lite erfasst, wie das Körpergewicht die Lebensqualität eines Patienten beeinflusst. Die Lebensqualität wird dabei anhand der fünf Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, Selbstbewusstsein, Sexualleben, Einschränkungen im öffentlichen Leben und Arbeit erfasst.</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population</p> <p>Statistisches Modell: MMRM</p>
<p><i>LS: Least squares; mITT: Modified intent-to-treat; MMRM: Mixed model repeat measurements</i></p>	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts 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
LixiLan-O (EFC12404)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-O (EFC12404) um eine offene Studie handelt, wurde der Endpunkt unverblindet erhoben. Es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt; der Endpunkt unterliegt der subjektiven Interpretation des Patienten. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Es lagen keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts jedoch als hoch einzustufen.

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten eingehen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5 % betrug. Wie in Tabelle 4-40 dargestellt, wurde jedoch eine Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population von über 70 % erzielt. Zudem konnten 95,5 bzw. 94,4 % der Patienten, die in Woche 30 noch in der Studie verblieben, in die MMRM-Analyse eingehen, so dass die Verzerrung durch fehlende ausgefüllte Fragebögen keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Tabelle 4-40: Berücksichtigungsanteil des IWQoL-Lite nach Erhebungszeitpunkt

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population						
	FRC (N=273)			Insulin glargin (N=269)		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT- Rücklauf- quote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT- Rücklauf- quote (%)
Baseline	273	264 (96,7)	96,7	267	264 (98,9)	98,1
Woche 12	270	260 (96,3)	95,2	267	259 (97,0)	96,3
Woche 30	269	257 (95,5)	94,1	267	252 (94,4)	93,7
OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid;						
Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.2.1.31						

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
IWQoL-Lite	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Gesamtwert</i>												
Baseline	264	81,52 (16,14)	-	-	264	83,00 (15,94)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	257	85,68 (14,58)	264	2,98 (2,048)	252	85,90 (14,59)	264	2,43 (2,056)	0,55 (0,929)	[-1,279; 2,370]	0,5572	0,052 [-0,123; 0,228]
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>												
Baseline	264	74,70 (20,35)	-	-	265	76,27 (19,50)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	258	79,77 (19,39)	264	2,18 (2,705)	253	79,59 (18,50)	265	1,15 (2,716)	1,04 (1,184)	[-1,289; 3,361]	0,3818	0,078 [-0,097; 0,253]
<i>Selbstbewusstsein</i>												
Baseline	264	79,86 (23,52)	-	-	265	80,75 (23,85)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	258	85,58 (19,31)	264	4,53 (2,791)	253	85,23 (20,26)	265	3,62 (2,803)	0,91 (1,251)	[-1,552; 3,363]	0,4696	0,064 [-0,110; 0,239]
<i>Sexualleben</i>												
Baseline	258	81,42 (24,63)	-	-	257	84,27 (23,76)	-	-	-	-	-	-

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

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
IWQoL-Lite	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin^a			
	N	MW (SD)	N	CFB (SE)^a	N	MW (SD)	N	CFB (SE)^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Woche 30	249	84,74 (22,46)	258	4,24 (3,700)	244	85,76 (22,87)	257	4,41 (3,720)	-0,17 (1,688)	[-3,489; 3,141]	0,9179	-0,009 [-0,188; 0,169]
<i>Einschränkungen im öffentlichem Leben</i>												
Baseline	264	92,52 (14,16)	-	-	265	93,21 (12,91)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	258	94,30 (11,99)	264	1,50 (1,867)	253	95,04 (11,39)	265	1,82 (1,874)	-0,32 (0,828)	[-1,946; 1,306]	0,6994	-0,034 [-0,210; 0,141]
<i>Arbeit</i>												
Baseline	262	89,12 (17,24)	-	-	265	91,01 (14,70)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	257	92,05 (13,73)	262	3,31 (2,094)	252	92,78 (13,60)	265	3,06 (2,103)	0,24 (0,950)	[-1,621; 2,110]	0,7972	0,023 [-0,153; 0,199]
OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „Baseline-Wert*Visite“ als Kovariate Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.5.1.3, efc12404_mhon2oad_subgroup_11OCT17.pdf, Tabelle 1.1.1.1-1.1.1.5												

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem 2. OAD vorbehandelt waren, zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch nicht signifikant größere Verbesserung des mittleren Werts des IWQoL-Lite um 0,55 Einheiten (Tabelle 4-41). Darüber hinaus wurde in keiner der fünf Domänen des IWQoL-Lite ein signifikanter Unterschied der Änderung des jeweiligen Wertes zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt.

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.

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
LixiLan-O (EFC12404)	<p>TEAE: Unerwünschte Ereignisse im randomisierten Behandlungszeitraum von Baseline bis Woche 30</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate TEAE - Schwerwiegende TEAE - TEAE, die einen Therapieabbruch zur Folge haben - Gastrointestinale TEAE nach MedDRA PT (Version 18.0) <p>Analysepopulation: Safety-Population Statistisches Modell: Logistische Regression, CMH</p> <ul style="list-style-type: none"> - TEAE (Inzidenz $\geq 1\%$) nach MedDRA SOC und PT (Version 18.0) <p>Analysepopulation: Safety-Population Statistisches Modell: Es wurde kein statistisches Modell angewendet. Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der unadjustierten Raten der TEAE in den einzelnen PT-Kategorien. Bei einem Unterschied von ≥ 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsgruppen wird eine detaillierte Analyse vorgenommen</p>
<p>TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: <i>Preferred term</i>; SOC: <i>System organ class</i>; CMH: <i>Cochrane-Mantel-Haenszel</i></p>	

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

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

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

LixiLan-O (EFC12404)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtrate TEAE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende TEAE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-O (EFC12404) um eine offene Studie handelt, wurden unerwünschte Ereignisse, operationalisiert als TEAE, unverblindet erhoben. Während die schwerwiegenden TEAE nach definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden, kann die subjektive Beeinflussung bei der Gesamtrate der TEAE und TEAE, die zum Therapieabbruch führten, aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der Endpunkte beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der schwerwiegenden TEAE daher als niedrig und das der Gesamtrate der TEAE und der TEAE, die zum Therapieabbruch führten, als hoch bewertet.

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

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – Safety-Population										
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
Gesamtrate TEAE	274	153 (55,8)	270	127 (47,0)	1,42 [1,02; 2,00]	0,0402	1,19 [1,01; 1,40]	0,0411	8,8 [0,1; 17,5]	0,0483
Schwerwiegende TEAE	274	12 (4,4)	270	12 (4,4)	0,98 [0,43; 2,23]	0,9706	0,99 [0,45; 2,15]	0,9706	-0,1 [-3,9; 3,8]	0,9734
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	274	5 (1,8)	270	5 (1,9)	0,99 [0,28; 3,44]	0,9813	0,99 [0,29; 3,37]	0,9813	-0,0 [-2,7; 2,6]	0,9839

OAD: Orales Antidiabetikum; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: *Odds ratio*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; TEAE: *Treatment emergent adverse events*;

^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als *fixed effects*. Berechnung RR inklusive KI mittels SAS-Prozedur FREQ und zugehöriger p-Wert mittels CMH-Statistik. Berechnung KI und p-Wert für RD unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers.

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabellen 1.3.1.1, 1.4.1.1, 1.6.1.1

Die Gesamtrate der TEAE war im Verlauf der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der Subpopulation von Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren, in der Gruppe der mit der FRC behandelten Patienten etwas höher als in der Gruppe der mit Insulin glargin behandelten Patienten (Tabelle 4-44). In der relevanten Subpopulation traten bei den mit der FRC behandelten Patienten bei 55,8 % sowie bei der mit Insulin glargin behandelten Patienten bei 47,0 % TEAE auf. Es ergab sich bei einem RR von 1,19 ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0411$) zuungunsten der FRC. Die Gesamtrate der schwerwiegenden TEAE und die Gesamtrate der TEAE, die zum Therapieabbruch führten, war in der relevanten Subpopulation in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Es ergab sich bei einem RR von jeweils 0,99 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-44).

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

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse stellen eine bekannte Nebenwirkung bei GLP-1-Rezeptoragonisten dar. Deshalb werden im Folgenden die TEAE, die gemäß MedDRA den Gastrointestinaltrakt betreffen mit zugehörigen Effektschätzern dargestellt.

Tabelle 4-45 Ergebnisse für unerwünschte gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – Safety-Population										
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	274	64 (23,4)	270	31 (11,5)	2,35 [1,47; 3,75]	0,0003	2,03 [1,37; 3,02]	0,0004	11,9 [5,2; 18,5]	0,0005
HLGT: Zähne und Zahnfleisch Zustand	274	4 (1,5)	270	2 (0,7)	1,99 [0,36; 10,93]	0,4308	1,97 [0,36; 10,67]	0,4311	0,7 [- ^b]	- ^b
HLT: Zahnschmerzen und Empfindungs- störung	274	3 (1,1)	270	2 (0,7)	1,48 [0,25; 8,95]	0,6672	1,48 [0,25; 8,78]	0,6672	0,4 [- ^b]	- ^b
PT: Zahnschmerzen	274	3 (1,1)	270	2 (0,7)	1,48 [0,25; 8,95]	0,6672	1,48 [0,25; 8,78]	0,6672	0,4 [- ^b]	- ^b
HLGT: Gastrointestinale Motilität und Defäkations Zustand	274	28 (10,2)	270	16 (5,9)	1,81 [0,95; 3,42]	0,0695	1,72 [0,96; 3,11]	0,0706	4,3 [-0,6; 9,2]	0,0877
HLT: Diarrhö	274	27 (9,9)	270	12 (4,4)	2,35 [1,16; 4,74]	0,0170	2,22 [1,15; 4,29]	0,0179	5,4 [0,7; 10,1]	0,0231
PT: Diarrhö	274	27 (9,9)	270	12 (4,4)	2,35 [1,16; 4,74]	0,0170	2,22 [1,15; 4,29]	0,0179	5,4 [0,7; 10,1]	0,0231
HLGT: Gastrointestinale Symptome	274	42 (15,3)	270	16 (5,9)	2,87 [1,57; 5,25]	0,0006	2,59 [1,49; 4,49]	0,0007	9,4 [3,9; 14,9]	0,0008

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

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – Safety-Population										
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin ^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
HLT: Dyspeptische Symptome	274	3 (1,1)	270	0	_ ^b	_ ^b	_ ^b	_ ^b	1,1 [- ^b]	_ ^b
PT: Dyspepsie	274	3 (1,1)	270	0	_ ^b	_ ^b	_ ^b	_ ^b	1,1 [- ^b]	_ ^b
HLT: Gastrointestinale und abdominale Schmerzen	274	6 (2,2)	270	2 (0,7)	3,00 [0,60; 14,99]	0,1809	2,96 [0,60; 14,52]	0,1819	1,4 [- ^b]	_ ^b
PT: Abdominalschmerz	274	4 (1,5)	270	1 (0,4)	3,99 [0,44; 35,89]	0,2176	3,94 [0,44; 35,04]	0,2185	1,1 [- ^b]	_ ^b
HLT: Übelkeit und Erbrechen	274	36 (13,1)	270	13 (4,8)	2,99 [1,55; 5,78]	0,0011	2,73 [1,48; 5,03]	0,0013	8,3 [3,2; 13,4]	0,0014
PT: Übelkeit	274	30 (10,9)	270	10 (3,7)	3,20 [1,53; 6,68]	0,0020	2,96 [1,47; 5,93]	0,0023	7,2 [2,5; 11,9]	0,0025
PT: Erbrechen	274	13 (4,7)	270	3 (1,1)	4,43 [1,25; 15,74]	0,0212	4,27 [1,23; 14,82]	0,0222	3,6 [- ^b]	_ ^b

OAD: Orales Antidiabetikum; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: *Odds ratio*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; TEAE: *Treatment emergent adverse events*; SOC: *System organ class*; HLT: *High level term*; HLG: *High level group term*; PT: *Preferred term*

^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als *fixed effects*. Berechnung RR inklusive KI mittels SAS-Prozedur FREQ und zugehöriger p-Wert mittels CMH-Statistik. Berechnung KI und p-Wert für RD unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers.

^b Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabellen 1.7.1.15

Die Gesamtrate der TEAE, die gemäß MedDRA den Gastrointestinaltrakt betreffen, war im Verlauf der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der Subpopulation von Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren, in der Gruppe der mit der FRC behandelten Patienten etwas höher als in der Gruppe der mit Insulin glargin behandelten Patienten (Tabelle 4-45). In der relevanten Subpopulation traten bei den mit der FRC behandelten Patienten bei insgesamt 23,4 % sowie bei der mit Insulin glargin behandelten Patienten bei 11,5 % gastrointestinale TEAE auf. Auf Ebene der PT weisen jedoch lediglich „Diarrhö“ und „Übelkeit“ einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von mehr als 5 Prozentpunkten auf.

Die beobachtete höhere Rate gastrointestinaler TEAE unter der FRC entspricht dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Lixisenatid. Diese unerwünschten Ereignisse sind typische, überwiegend leichte Nebenwirkungen einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten, die im Allgemeinen nur vorübergehend zu Beginn der Behandlung auftreten und im weiteren Behandlungsverlauf rasch abnehmen [3, 32, 52]. Die Inzidenz von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter der FRC fiel dementsprechend in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) im Verlauf der Behandlung auf ein mit der Inzidenz unter Insulin glargin vergleichbares Niveau, nachdem diese Ereignisse in den ersten 30 bis 60 Tagen der Behandlung unter der FRC noch deutlich häufiger auftraten (Abbildung 4-3 – Abbildung 4-5). Zudem war keines der 62 aufgetretenen gastrointestinalen TEAE ein schwerwiegendes TEAE (

Tabelle 4-46) und die erhöhte Rate an gastrointestinalen TEAE resultierte nicht in einer signifikant höheren Häufigkeit von Therapieabbrüchen (vgl. Tabelle 4-44). Die Studie LixiLan-O (EFC12404) zeigt darüber hinaus, dass die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen durch die Anwendung von Lixisenatid als Teil der FRC im Vergleich zur Anwendung des Lixisenatid-Monopräparats deutlich gesenkt werden kann [50].

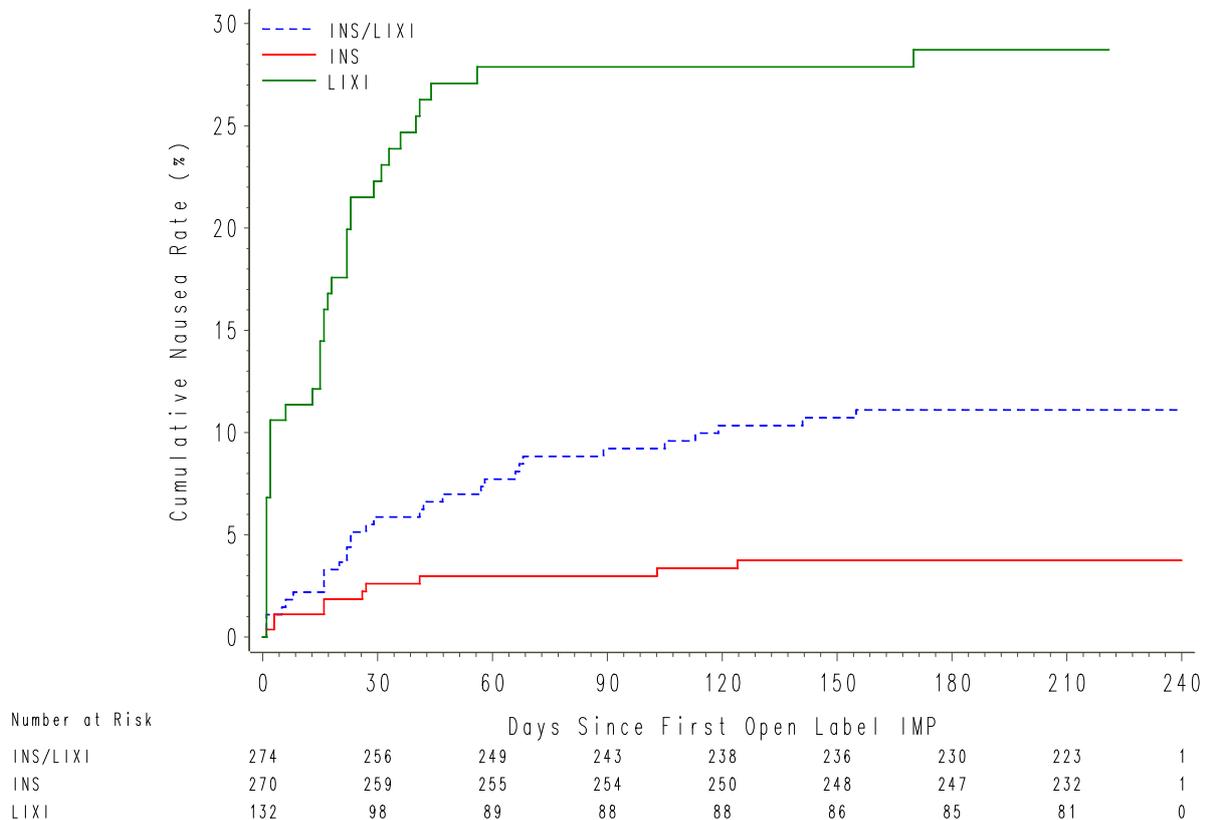


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Übelkeit während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404; Safety-Population). TEAE: *Treatment emergent adverse events*; INS/LIXI: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; IMP: *Investigational medicinal product*. (Quelle: efc12404_mhon2oad_supgroup_06DEC17.pdf, Abbildung 1.1.1.3)

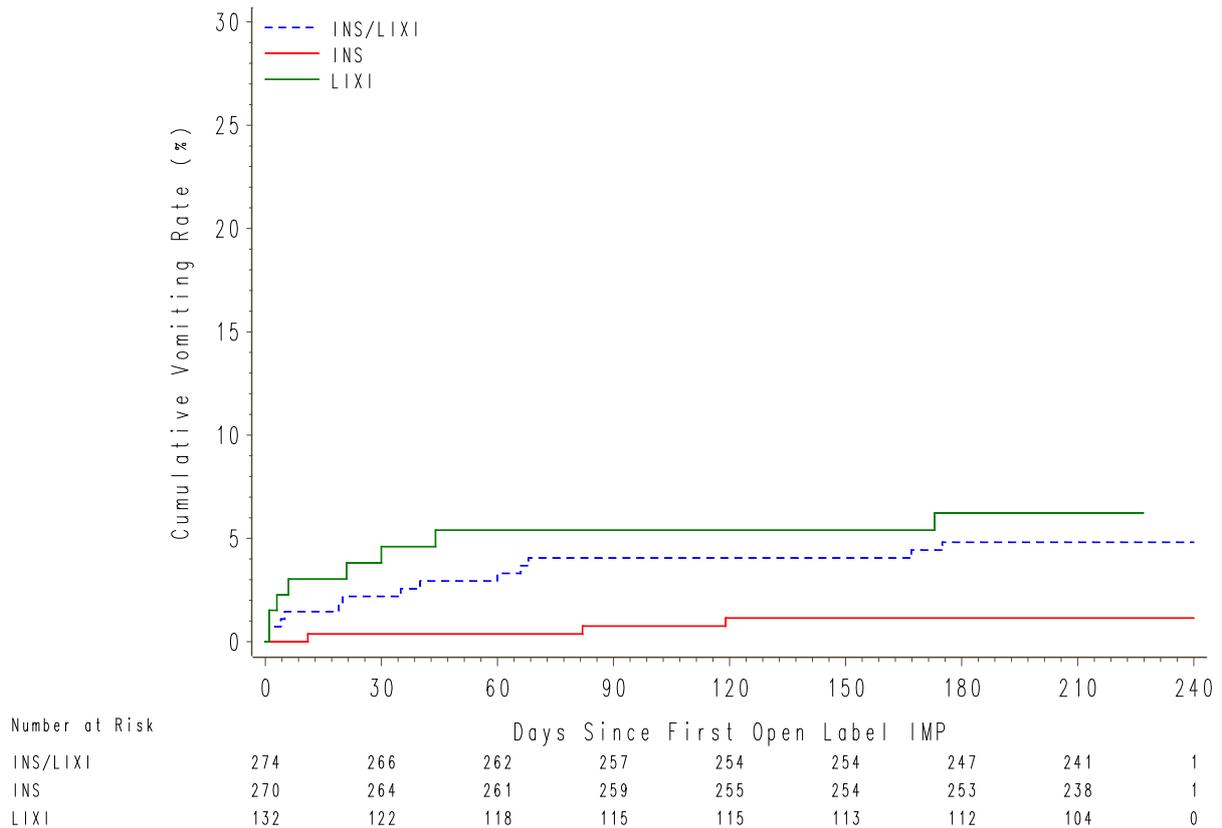


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Erbrechen während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404; Safety-Population). TEAE: *Treatment emergent adverse events*; INS/LIXI: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; IMP: *Investigational medicinal product*. (Quelle: efc12404_mhon2oad_supgroup_06DEC17.pdf, Abbildung 1.1.1.2)

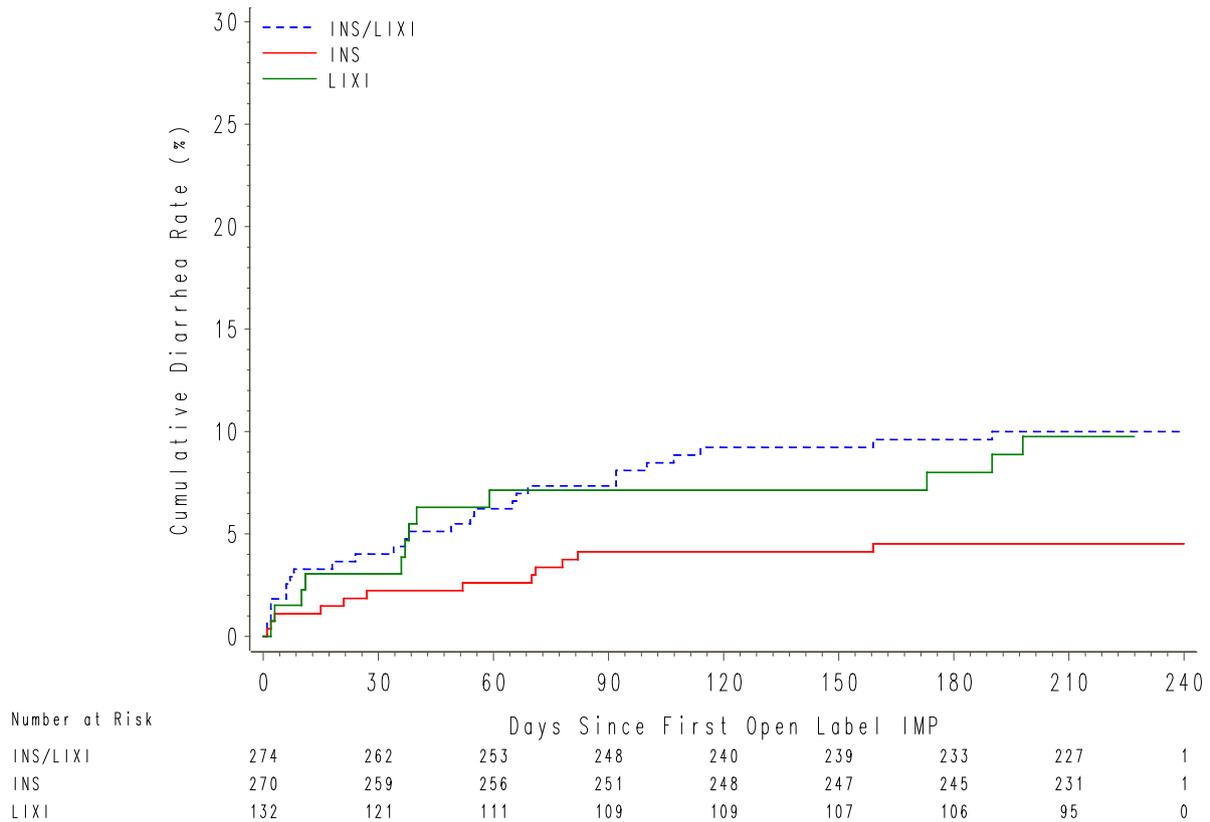


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhö während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404; Safety-Population). TEAE: *Treatment emergent adverse events*; INS/LIXI: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; IMP: *Investigational medicinal product*. (Quelle: efc12404_mhon2oad_supgroup_06DEC17.pdf, Abbildung 1.1.1.1)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene

LixiLan-O (EFC12404) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	274	2 (0,7)	270	1 (0,4)	0,3
Bronchitis	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Harnwegsinfektion	274	2 (0,7)	270	0	0,7
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	274	2 (0,7)	270	2 (0,7)	0,0
Schilddrüsenadenom	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Rekurrenter Prostatakrebs	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Metastasierender Lungenkrebs	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Plattenepithelkarzinom der Haut	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Panzytopenie	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Erkrankungen des Nervensystems	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Transitorische ischämische Attacke	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Herzerkrankungen	274	1 (0,4)	270	4 (1,5)	-1,1
Palpitationen	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Akuter Myokardinfarkt	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Myokardinfarkt	274	0	270	1 (0,4)	-0,4

LixiLan-O (EFC12404) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Herzinsuffizienz akut	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Herzinsuffizienz dekompensiert	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Gefäßerkrankungen	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Hypertonie	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	274	0	270	3 (1,1)	-1,1
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung		0		1 (0,4)	-0,4
Lungenödem akut	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Dyspnoe	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Ösophagitis	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Angioödem	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Costochondritis	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	274	1 (0,4)	270	1 (0,4)	0,0
Blasenprolaps	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Nierenkolik	274	1 (0,4)	270	0	0,4

LixiLan-O (EFC12404) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Erkrankungen Der Geschlechtsorgane Und Der Brustdrüse	274	2 (0,7)	270	0	0,7
Zervixdysplasie	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Metrorrhagie	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	274	0	270	1 (0,4)	-0,4
Untersuchungen	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Elektrokardiogramm ST-T-Strecke abnormal	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	274	1 (0,4)	270	0	0,4
Sehnenriss	274	1 (0,4)	270	0	0,4
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i> ; SOC: <i>System organ class</i> ; PT: <i>Preferred term</i> Quelle: efc12404_mhon2oad_supgroup_30NOV17.pdf					

Ergänzend zu den Gesamtraten und den gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen werden im Folgenden die TEAE mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ in einem Behandlungsarm auf Ebene der nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodierten System Organ Class (SOC) und der Preferred Terms (PT) dargestellt. Für keinen PT (ausgenommen die in Tabelle 4-45 dargestellten PT der SOC gastrointestinale Erkrankungen) wurde eine Differenz der Häufigkeiten von mehr als 5 Prozentpunkten zwischen dem FRC- und dem Insulin-glargin-Arm beobachtet.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene mit Inzidenz ≥ 1 % (exklusive Gastrointestinale Erkrankungen)

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin
SOC	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	274	71 (25,9)	270	70 (25,9)	0
Bronchitis	274	5 (1,8)	270	8 (3,0)	-1,2
Nasopharyngitis	274	16 (5,8)	270	13 (4,8)	1
Pharyngitis	274	3 (1,1)	270	7 (2,6)	-1,5
Sinusitis	274	3 (1,1)	270	4 (1,5)	-0,4
Infektionen der oberen Atemwege	274	17 (6,2)	270	14 (5,2)	1
Harnwegsinfektion	274	6 (2,2)	270	6 (2,2)	0
Influenza	274	9 (3,3)	270	5 (1,9)	1,4
Virusinfektion der Atemwege	274	3 (1,1)	270	0	1,1
Virusinfektion	274	3 (1,1)	270	2 (0,7)	0,4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	274	6 (2,2)	270	7 (2,6)	-0,4
Hypercholesterinaemie	274	0	270	4 (1,5)	-1,5
Psychiatrische Erkrankungen	274	5 (1,8)	270	8 (3,0)	-1,2
Depression	274	1 (0,4)	270	3 (1,1)	-0,7
Schlaflosigkeit	274	1 (0,4)	270	3 (1,1)	-0,7
Erkrankungen des Nervensystems	274	30 (10,9)	270	21 (7,8)	3,1
Kopfschmerz	274	10 (3,6)	270	11 (4,1)	-0,5

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
Tremor	274	3 (1,1)	270	2 (0,7)	0,4
Schwindelgefühl	274	11 (4,0)	270	5 (1,9)	2,1
Augenerkrankungen	274	7 (2,6)	270	4 (1,5)	1,1
Diabetische Retinopathie	274	3 (1,1)	270	1 (0,4)	0,7
Gefäßerkrankungen	274	3 (1,1)	270	4 (1,5)	-0,4
Hypertonie	274	2 (0,7)	270	3 (1,1)	-0,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	274	8 (2,9)	270	13 (4,8)	-1,9
Husten	274	1 (0,4)	270	3 (1,1)	-0,7
Schmerzen im Oropharynx	274	1 (0,4)	270	3 (1,1)	-0,7
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	274	13 (4,7)	270	7 (2,6)	2,1
Ausschlag	274	0	270	3 (1,1)	-1,1
Hyperhidrosis	274	3 (1,1)	270	1 (0,4)	0,7
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	274	28 (10,2)	270	25 (9,3)	0,9
Arthralgie	274	3 (1,1)	270	7 (2,6)	-1,5
Osteoarthrose	274	5 (1,8)	270	1 (0,4)	1,4
Rückenschmerzen	274	11 (4,0)	270	6 (2,2)	1,8
Schmerz in einer Extremität	274	4 (1,5)	270	4 (1,5)	0

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	274	16 (5,8)	270	15 (5,6)	0,2
Hämatom an der Injektionsstelle	274	2 (0,7)	270	3 (1,1)	-0,4
Asthenie	274	3 (1,1)	270	1 (0,4)	0,7
Fatigue	274	2 (0,7)	270	4 (1,5)	-0,8
Untersuchungen	274	10 (3,6)	270	14 (5,2)	-1,6
Lipase erhöht	274	3 (1,1)	270	4 (1,5)	-0,4
Gewicht erhöht	274	1 (0,4)	270	3 (1,1)	-0,7
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	274	15 (5,5)	270	14 (5,2)	0,3
Sturz	274	0	270	5 (1,9)	-1,9
Kontusion	274	3 (1,1)	270	2 (0,7)	0,4
Chirurgische und medizinische Eingriffe	274	2 (0,7)	270	5 (1,9)	-1,2
Zahnextraktion	274	1 (0,4)	270	3 (1,1)	-0,7
<p>OAD: Orales Antidiabetikum; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i>; SOC: <i>System organ class</i>; PT: <i>Preferred term</i>; Δ relative Häufigkeit: Differenz der relativen Häufigkeiten in den beiden Behandlungsgruppen</p> <p>Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 1.7.1.14</p>					

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.

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.8 Bestätigte symptomatische Hypoglykämien – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
LixiLan-O (EFC12404)	Ereignisse, die typische Symptome einer Hypoglykämie aufwiesen und unmittelbar durch eine Blutzuckermessung, die einen Blutglukosewert ≤ 70 mg/dl feststellte, bestätigt wurden. Typische Symptome einer Hypoglykämie konnten dabei unter anderem Schweißausbrüche, Nervosität, Kraftlosigkeit, Zittern, Schwindel, Heißhunger, Herzrasen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Anfälle, Bewusstlosigkeit oder Koma sein. Ergänzend werden symptomatische bestätigte Hypoglykämien mit Grenzwerten der Blutzuckermessung von < 60 mg/dl dargestellt. Analysepopulation: Safety-Population Statistisches Modell: Logistische Regression, CMH
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel	

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte symptomatische Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-O (EFC12404)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-O (EFC12404) um eine offene Studie handelt, wurde der Endpunkt unverblindet erhoben. Der Endpunkt wurde jedoch durch die objektiv bestimmbare Messung des Blutzuckers validiert, die keiner subjektiven Interpretation unterlag. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation. Da keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

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

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – Safety-Population										
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin ^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (SMPG ≤ 70 mg/dl)	274	73 (26,6)	270	71 (26,3)	1,02 [0,70; 1,49]	0,9271	1,01 [0,77; 1,34]	0,9271	0,3 [-7,4; 8,1]	0,9306
Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (SMPG < 60 mg/dl)	274	41 (15,0)	270	33 (12,2)	1,26 [0,77; 2,07]	0,3518	1,22 [0,80; 1,88]	0,3523	2,7 [-3,4; 8,9]	0,3801

OAD: Orales Antidiabetikum; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: *Odds ratio*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SMPG: *Self-monitored plasma glucose*

^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als *fixed effects*. Berechnung RR inklusive KI mittels SAS-Prozedur FREQ und zugehöriger p-Wert mittels CMH-Statistik. Berechnung KI und p-Wert für RD unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers.

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 1.2.1.1

Die Anzahl von Patienten mit bestätigten symptomatischen Hypoglykämien war im Verlauf der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der Subpopulation von Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren, in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-50). Dies trifft sowohl auf symptomatische Hypoglykämien zu, die durch einen gemessenen Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bestätigt wurden, als auch auf symptomatische Hypoglykämien, die durch einen gemessenen Blutzuckerwert < 60 mg/dl bestätigt wurden. Es ergab sich bei einem RR von 1,01 (≤ 70 mg/dl) bzw. 1,22 (< 60 mg/dl) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Beim zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien zeigten sich keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie (Abbildung 4-6).

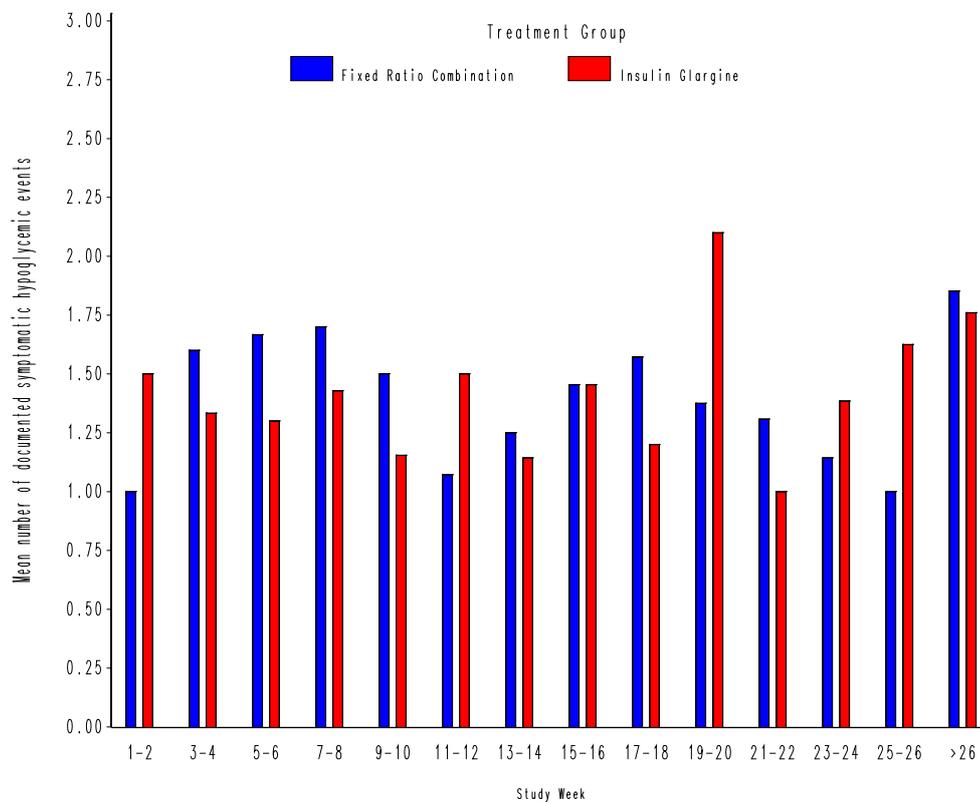


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (SMPG \leq 70 mg/dl) während der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der Subpopulation von Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren. (Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_22FEB2018.pdf, Abbildung 1.1.1.3)

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.

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.9 Schwere symptomatische Hypoglykämien – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung der schweren symptomatischen Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
LixiLan-O (EFC12404)	<p>Ereignisse, bei denen die aktive Hilfe einer anderen Person notwendig war, um Kohlenhydrate oder Glukagon zu sich zu nehmen oder um andere wiederbelebende Maßnahmen einzuleiten, und die Anfälle, Bewusstlosigkeit oder Koma auslösen konnten. Da diese Episoden mit einer zentralnervösen Unterzuckerung einhergehen konnten, die eine Blutzuckermessung verhindert, wurde eine neurologische Erholung nach Wiederherstellung eines normalen Blutzuckerwerts als ausreichender Beleg dafür angesehen, dass das Ereignis aufgrund einer Unterzuckerung entstanden ist.</p> <p>Schwere symptomatische Hypoglykämien wurden nur dann als schwerwiegendes UE eingestuft, wenn sie alle Kriterien eines schwerwiegenden UE erfüllten. Alle Ereignisse, die Anfälle, Bewusstlosigkeit oder Koma auslösten, wurden als schwerwiegendes UE eingestuft.</p> <p>Analysepopulation: Safety-Population Statistisches Modell: Logistische Regression, CMH</p>
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere symptomatische Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-O (EFC12404)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-O (EFC12404) um eine offene Studie handelt, wurde der Endpunkt unverblindet erhoben. Aufgrund der Schwere der Symptome und der gemäß Definition des Endpunkts notwendigen Beteiligung einer zweiten Person hat die fehlende Verblindung des Patienten jedoch keinen Einfluss auf die Erhebung des Endpunkts. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation. Da keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

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

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für schwere symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – Safety-Population										
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin ^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren symptomatischen Hypoglykämien	274	0	270	1 (0,4)	0,00 [– ^b]	– ^b	0,00 [– ^b]	– ^b	-0,4 [– ^b]	– ^b
OAD: Orales Antidiabetikum; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: <i>Odds ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz ^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als <i>fixed effects</i> . Berechnung RR inklusive KI mittels SAS-Prozedur FREQ und zugehöriger p-Wert mittels CMH-Statistik. Berechnung KI und p-Wert für RD unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers. ^b Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 1.2.1.1										

Insgesamt trat während der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der Subpopulation von Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren, nur eine schwere symptomatische Hypoglykämie auf (Tabelle 4-53). Diese schwere symptomatische Hypoglykämie trat bei einem Patienten im Insulin-glargin-Arm der Studie auf. Aufgrund der geringen Ereigniszahl war die Berechnung aussagekräftiger Effektschätzer deshalb nicht möglich. Die Studie lieferte keine Anhaltspunkte für einen Unterschied in der Häufigkeit schwerer symptomatischer Hypoglykämien zwischen der FRC und Insulin glargin.

Für die Erfassung der schweren symptomatischen Hypoglykämien wurde die Definition schwerer symptomatischer Hypoglykämien nach ADA und NVL zugrunde gelegt, die von der vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 verwendeten Definition abweicht (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Da die vom G-BA verwendete Definition strengere Kriterien anlegt, um

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

eine Hypoglykämie als „schwer“ zu klassifizieren, ist davon auszugehen, dass die in Tabelle 4-53 genannten Zahlen eine Überschätzung der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien darstellt und nach G-BA-Definition weniger derartige Ereignisse aufgetreten sind. Aufgrund der bereits unter der weniger strengen Definition geringen Ereigniszahl ist daher anzunehmen, dass auch bei Operationalisierung der schweren symptomatischen Hypoglykämien nach G-BA-Definition kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt worden wäre.

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.

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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 4.1.1.1.1.

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

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

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

Für *a priori* definierte Subgruppen wurden die Trennpunkte übernommen, die im Studienprotokoll der Studie LixiLan-O (EFC12404) festgelegt wurden. Für das vorliegende Dossier wurden *post hoc* drei Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.5):

- Finale Insulin-Dosis II (< 60 U; ≥ 60 U)
- Kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja; nein)
- Region (West- und Zentraleuropa; Osteuropa; Nordamerika; Lateinamerika; Rest der Welt)

Die Wahl der Trennpunkte der *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen wird wie folgt begründet:

- Finale Insulin-Dosis II (< 60 U; ≥ 60 U)

Die Insulin-glargin-Dosis war in der Studie LixiLan-O (EFC12404) auf 60 U begrenzt, wobei einige wenige Patienten dennoch mehr als 60 U Insulin glargin erhielten. Um zu prüfen, ob die Ergebnisse derjenigen Patienten, deren Insulin-glargin-Dosis im Verlauf der Studie auf das Maximum angehoben wurde, mit den Ergebnissen derjenigen Patienten, die weniger Insulin glargin erhielten, vergleichbar sind, wurde für das Merkmal „finale Insulin-Dosis“ zusätzlich zu den im Studienbericht definierten Trennpunkten (siehe Subgruppenanalyse „finale Insulin-Dosis I“) der Trennpunkt < 60 U; ≥ 60 U gewählt.

- Kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja; nein)

In der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin hat der G-BA bei der Ableitung des Zusatznutzens zwischen Patienten mit und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung unterschieden [53]. Dieser Unterscheidung wird bei der Festlegung der zVT sowohl in der vor Einreichen des Dossiers erfolgten G-BA-Beratung nach § 7 VerfO als auch im vorliegenden Dossier Rechnung getragen (vgl. Abschnitt 3.1, [51]). Zur Definition der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wird dabei die Population der Studie EMPA-REG Outcome herangezogen, die maßgeblich für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin war [54].

In der Studie LixiLan-O (EFC12404) wurde eine möglicherweise bestehende kardiovaskuläre Vorerkrankung der Patienten in der Screening-Visite anhand eines Fragebogens dokumentiert. Darin wurden bestimmte kardiovaskuläre Vorerkrankungen per Markierung eines Auswahlkästchens dokumentiert und weitere, nicht mit einem Auswahlkästchen aufgeführte kardiovaskuläre Vorerkrankungen in Freitextfeldern eingetragen. Um eine möglichst große Übereinstimmung der Definition einer kardiovaskulären Vorerkrankung in der Studie LixiLan-O (EFC12404) mit der Definition einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung in der Studie EMPA-REG Outcome zu erreichen, wurden sowohl die per Auswahlkästchen zu markierenden Begriffe des Fragebogens als auch die von den Prüfern eingetragenen Freitextbegriffe mit der Definition der Studienpopulation von EMPA-REG Outcome abgeglichen. Diejenigen Patienten, bei denen per markiertem Auswahlkästchen oder Eintrag ins Freitextfeld in der Screening-Visite mindestens eine kardiovaskuläre Vorerkrankung dokumentiert worden war, die einem entsprechenden Begriff in der Definition der Studienpopulation von EMPA-REG Outcome zugeordnet werden konnte, wurden der Subgruppe „kardiovaskuläre Vorerkrankung: ja“ zugeordnet. Alle anderen Patienten wurden der Subgruppe „kardiovaskuläre Vorerkrankung: nein“ zugeordnet.

- Region (West- und Zentraleuropa; Osteuropa; Nordamerika; Lateinamerika; Rest der Welt)

Die Studie LixiLan-O (EFC12404) war eine multinationale Studie, die in insgesamt 23 Ländern durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der Patienten aus diesen Ländern wurden für die Subgruppenanalyse im vorliegenden Dossier nach geographischer Region zusammengefasst, da bei einer Auswertung nach einzelnen Ländern die Anzahl der Patienten in den einzelnen Subgruppen zu gering wäre, um eine belastbare Interpretation der Ergebnisse zu erlauben. Die Zusammenfassung der Länder in Regionen erfolgte nach geographischen Kriterien und erzeugte die folgenden Subgruppenkategorien:

- West- und Zentraleuropa (Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Spanien, Schweden, UK)
- Osteuropa (Estland, Lettland, Litauen, Rumänien, Russland, Ukraine)

- Nordamerika (Kanada, USA)
- Lateinamerika (Chile, Mexiko)
- Rest der Welt (Australien, Südafrika)

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Interaktionstests für die Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie „unerwünschte Ereignisse“ werden Subgruppenanalysen der übergeordneten Operationalisierungen „Gesamtrate der TEAE“, „schwerwiegende TEAE“ und „TEAE, die zum Studienabbruch führten“ dargestellt. Auf Ebene der Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse nach einzelnen MedDRA-Kategorien (SOC, HLT, HLT und PT) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Subgruppenergebnisse selbst werden nur dann dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist. In diesem Fall sind die in Abschnitt 4.2.5.5.1 beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen.

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

Tabelle 4-54: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Mortalität und Morbidität

Subgruppen	Mortalität	Morbidität				
	Anzahl der Todesfälle	Änderung des HbA1c-Werts ^a	Änderung des Körpergewichts ^a	Änderung der EQ-5D-3L (VAS) ^a	Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um $\geq 7^b$	Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um $\geq 10^b$
Demografische Charakteristika						
Alter	– ^c	0,1464	0,4382	0,1378	0,6126	0,9267
Geschlecht	– ^c	0,0720	0,1380	0,1922	0,1323	0,4118
Ethnie I (<i>race</i>)	– ^c	0,0610	0,7636	0,5669	0,1231	0,3703
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	– ^c	0,8167	0,3685	0,0696	0,1478	0,1604
Region	– ^c	0,1389	0,2347	0,1312	0,9495	0,7974
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
Baseline HbA1c	– ^c	0,9424	0,1171	0,6160	0,2155	0,5344
Baseline Body-Mass-Index	– ^c	0,0588	0,1211	0,8108	0,9944	0,9385
Kardiovaskuläre Erkrankung	– ^c	0,1407	0,5113	0,3501	0,0703	0,1041
Antikörperstatus						
Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status	– ^c	0,2664	0,1076	0,0170	0,1242	0,0914
Insulin-Behandlung						
Finale Insulin-Dosis I	– ^c	– ^d	– ^d	– ^d	0,1067	0,2924
Finale Insulin-Dosis II	– ^c	0,3380	0,5024	0,6359	0,3614	0,7320

UE = Unerwünschte Ereignisse; OAD = orales Antidiabetikum; LLOQ = *lower limit of quantification*; n.d. = nicht durchgeführt (weder *a priori* geplant noch *post hoc* durchgeführt)

^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als *fixed effects* sowie Interaktionsterm „Baseline-Wert*Visite“ als Kovariate. Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.

^b Berechnung mittels logistischer Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als *fixed effects* sowie Interaktionsterm „Baseline-Wert*Visite“ als Kovariate. Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels χ^2 -Test.

^c Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht sinnvoll möglich

^d Berechnung nicht möglich, da MMRM aufgrund zu geringer Patientenzahlen in Subgruppenkategorien nicht konvergiert

Quellen: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabellen 2.2.1.2 – 2.2.1.14, 2.2.1.16 – 2.2.1.28

efc12404_mhon2oad_subgroup_25AUG2017.pdf, Tabellen 1.4.1 -1.6.1

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

Tabelle 4-55: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum TRIM-D

Subgruppen	Morbidität					
	Änderung des TRIM-D - Gesamtwert ^a	Änderung des TRIM-D – Belastung durch die Therapie ^a	Änderung des TRIM-D – tägliches Leben ^a	Änderung des TRIM-D – Diabetes-Management ^a	Änderung des TRIM-D – Compliance ^a	Änderung des TRIM-D – psychologische Gesundheit ^a
Demografische Charakteristika						
Alter	0,3770	0,9686	0,0425	0,8525	0,3636	0,0848
Geschlecht	0,7069	0,9919	0,0479	0,2348	0,0757	0,9786
Ethnie I (<i>race</i>)	0,6777	0,4960	0,1477	0,7686	0,8103	0,3074
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	0,1387	0,9404	0,0045	0,9757	0,5048	0,0942
Region	0,8186	0,0180	0,2400	0,4873	0,5413	0,5308
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
Baseline HbA1c	0,6617	0,4584	0,9607	0,2156	0,5254	0,6884
Baseline Body-Mass-Index	0,0213	0,2598	0,0055	0,5278	0,0861	0,0653
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	0,9339	0,2280	0,5857	0,8764	0,5646	0,6834
Antikörperstatus						
Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status	0,3867	0,7506	0,5871	0,1681	0,1769	0,2593
Insulin-Behandlung						
Finale Insulin-Dosis I	_b	_b	_b	_b	_b	_b

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

Subgruppen	Morbidität					
	Änderung des TRIM-D - Gesamtwert ^a	Änderung des TRIM-D – Belastung durch die Therapie ^a	Änderung des TRIM-D – tägliches Leben ^a	Änderung des TRIM-D – Diabetes-Management ^a	Änderung des TRIM-D – Compliance ^a	Änderung des TRIM-D – psychologische Gesundheit ^a
Finale Insulin-Dosis II	0,0502	0,0319	0,6774	0,3086	0,6484	0,0663
<p>UE = Unerwünschte Ereignisse; OAD = orales Antidiabetikum; LLOQ = <i>lower limit of quantification</i>; n.d. = nicht durchgeführt (weder <i>a priori</i> geplant noch <i>post hoc</i> durchgeführt)</p> <p>^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „Baseline-Wert*Visite“ als Kovariate. Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.</p> <p>^b Berechnung nicht möglich, da MMRM aufgrund zu geringer Patientenzahlen in Subgruppenkategorien nicht konvergiert</p> <p>Quellen: efc12404_mhon2oad_subgroup_25AUG2017.pdf, Tabellen 1.5.3, efc12404_mhon2oad_subgroup_05OCT17, Tabelle 1.1.1.6-1.1.1.10</p>						

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

Tabelle 4-56: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum IWQoL-Lite

Subgruppen	Gesundheitbezogene Lebensqualität					
	Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts ^a	Änderung des IWQoL-Lite – Körperliche Funktionsfähigkeit ^a	Änderung des IWQoL-Lite – Selbstbewusstsein ^a	Änderung des IWQoL-Lite - Sexualeben ^a	Änderung des IWQoL-Lite – Einschränkungen im öffentlichem Leben ^a	Änderung des IWQoL-Lite - Arbeit ^a
Demografische Charakteristika						
Alter	0,0145	0,0020	0,3721	0,0447	0,3107	0,1672
Geschlecht	0,6791	0,7013	0,9480	0,5987	0,8245	0,7953
Ethnie I (<i>race</i>)	0,9003	0,4395	0,6903	0,8787	0,4806	0,3379
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	0,6175	0,4236	0,9155	0,7648	0,7781	0,8916
Region	0,2052	0,3905	0,1838	0,5218	0,1169	0,3884
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
Baseline HbA1c	0,7096	0,9314	0,6816	0,2818	0,6454	0,9440
Baseline Body-Mass-Index	0,1219	0,3778	0,0744	0,2040	0,4181	0,1934
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	0,9208	0,3397	0,8406	0,6663	0,8762	0,6990
Antikörperstatus						
Anti-Insulinalgargin-Antikörper-Status	0,2495	0,4117	0,3982	0,7484	0,0574	0,6908

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

Subgruppen	Gesundheitbezogene Lebensqualität					
	Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts ^a	Änderung des IWQoL-Lite – Körperliche Funktionsfähigkeit ^a	Änderung des IWQoL-Lite – Selbstbewusstsein ^a	Änderung des IWQoL-Lite - Sexualeben ^a	Änderung des IWQoL-Lite – Einschränkungen im öffentlichem Leben ^a	Änderung des IWQoL-Lite - Arbeit ^a
Insulin-Behandlung						
Finale Insulin-Dosis I	_b	_b	_b	_b	_b	_b
Finale Insulin-Dosis II	0,3660	0,3238	0,5703	0,4404	0,7320	0,6023
<p>UE = Unerwünschte Ereignisse; OAD = orales Antidiabetikum; LLOQ = <i>lower limit of quantification</i>; n.d. = nicht durchgeführt (weder <i>a priori</i> geplant noch <i>post hoc</i> durchgeführt)</p> <p>^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „Baseline-Wert*Visite“ als Kovariate. Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.</p> <p>^b Berechnung nicht möglich, da MMRM aufgrund zu geringer Patientenzahlen in Subgruppenkategorien nicht konvergiert</p> <p>Quellen: efc12404_mhon2oad_subgroup_25AUG2017.pdf, Tabellen 1.5.2, efc12404_mhon2oad_subgroup_11OCT17, Tabelle 1.1.1.6-1.1.1.10</p>						

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

Tabelle 4-57: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Verträglichkeit

Subgruppen	Verträglichkeit					
	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate TEAE ^a	Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE ^a	Unerwünschte Ereignisse – TEAE, die zum Therapieabbruch führten ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie ≤70 mg/dl ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigte symptomatischen Hypoglykämie <60 mg/dl ^a	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren symptomatischen Hypoglykämie
Demografische Charakteristika						
Alter	0,9246	0,9916	0,9988	0,6930	0,5146	– ^b
Geschlecht	0,7155	0,4950	0,5534	0,0951	0,6556	– ^b
Ethnie I (<i>race</i>)	0,0643	0,9971	0,9930	0,9540	0,9310	– ^b
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	0,8504	0,9635	1,0000	0,2114	0,1611	– ^b
Region	0,6996	1,0000	0,9991	0,9992	0,9961	– ^b
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
Baseline HbA1c	0,3323	0,7589	0,5727	0,0645	0,1721	– ^b
Baseline Body-Mass-Index	0,9196	0,6192	0,5180	0,1716	0,8887	– ^b
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	0,5745	0,3295	0,4455	0,9774	0,3497	– ^b
Antikörperstatus						
Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status	0,5387	0,9802	0,9990	0,4264	0,6317	– ^b
Insulin-Behandlung						
Finale Insulin-Dosis I	0,4132	0,5116	0,7308	0,3505	0,3261	– ^b
Finale Insulin-Dosis II	0,9928	0,4746	0,9999	0,4264	0,6071	– ^b

UE = Unerwünschte Ereignisse; OAD = orales Antidiabetikum; LLOQ = *lower limit of quantification*; n.d. = nicht durchgeführt (weder *a priori* geplant noch *post hoc* durchgeführt)

^a Berechnung mittels logistischer Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als *fixed effects*. Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels χ^2 -Test.

^b Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht sinnvoll möglich

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 1.2.1.2 – 1.2.1.14, 1.7.1.1 – 1.7.1.13

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Änderung der EQ-5D-3L (VAS)

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) nach Baseline Anti-Insulin-glargin-Antikörperstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
EQ-5D-3L (VAS)	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Alle Patienten	242	74,47 (15,90)	242	2,39 (2,389)	250	74,26 (15,62)	250	1,41 (2,385)	0,98 (1,195)	[-1,365; 3,328]	0,4116	0,078 [-0,108; 0,264]
Baseline Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0170												
Positiv	50	75,24 (14,54)	50	5,69 (3,55)	23	74,39 (14,19)	23	-4,64 (4,13)	10,33 (3,318)	[3,810; 16,852]	0,0020	0,8275 [0,305; 1,350]
Negativ	183	75,22 (15,63)	183	2,21 (3,168)	212	73,53 (15,35)	212	3,06 (3,16)	-0,85 (1,320)	[-3,447; 1,740]	0,5181	-0,0684 [-0,276; 0,139]
<p>OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i>; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i>, angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „EQ-5D-3L (VAS) bei Baseline*Visite“ als Kovariate.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.</p> <p>Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.5.1.2 efc12404_mhon2oad_subgroup_25AUG2017.pdf, Tabelle 1.5.1</p>												

Für die Subgruppenanalyse nach Baseline Anti-Insulin-glargin-Antikörperstatus ergibt sich für den Endpunkt Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Baseline Anti-Insulin-glargin-Antikörperstatus eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten mit positivem Anti-Insulin-glargin-Antikörperstatus zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch signifikant stärkere ($p = 0,0020$) Verbesserung des mittleren Werts der EQ-5D-3L (VAS) um 10,33 Punkte (Tabelle 4-58). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. In der Subgruppe der Patienten mit negativem Anti-Insulin-glargin-Antikörperstatus zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung hingegen keine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren Werts der EQ-5D-3L (VAS) bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin.

Da eine Effektmodifikation durch den Anti-Insulin-glargin-Antikörperstatus für keinen anderen Endpunkt (auch nicht für die Anzahl der Patienten mit einer Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7 oder ≥ 10 Punkte) festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Änderung des TRIM-D

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts nach Baseline Body-Mass-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Alle Patienten	265	70,45 (12,95)	265	8,38 (2,274)	266	70,18 (13,30)	266	9,27 (2,283)	-0,89 (0,960)	[-2,777; 0,993]	0,3531	-0,082 [-0,256; 0,091]
Baseline Body-Mass-Index p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0213												
<30	104	69,90 (12,64)	104	10,31 (2,407)	108	71,65 (12,33)	108	8,85 (2,444)	1,45 (1,523)	[-1,537; 4,446]	0,3399	0,1343 [-0,142; 0,411]
≥30	161	70,81 (13,17)	108	7,06 (2,346)	158	69,17 (13,87)	158	9,49 (2,341)	-2,43 (1,243)	[-4,871; 0,013]	0,0512	-0,2244 [-0,450; 0,001]

OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline*, angegeben ist der *least squares* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme "Behandlung*Visite", "Behandlung*Subgruppe" sowie "Behandlung*Subgruppe*Visite" und Region als *fixed effects* sowie Interaktionsterm "TRIM-D-Gesamtwert bei Baseline*Visite" als Kovariate.

^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion "Behandlung*Subgruppe" mittels F-Test.

Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.5.1.1
 efc12404_mhon2oad_subgroup_25AUG2017.pdf, Tabelle 1.5.3

Für die Subgruppenanalyse nach Baseline Body-Mass-Index ergibt sich für den Endpunkt Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Baseline Body-Mass-Index eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten mit einem BMI ≥ 30 zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch nicht signifikant geringere Verbesserung des mittleren TRIM-D-Gesamtwerts um 2,43 Einheiten (Tabelle 4-59). In der Subgruppe der Patienten mit einem BMI < 30 zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung hingegen eine ebenfalls nicht statistisch signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Gesamtwerts um 1,45 Einheiten bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne Belastung durch die Therapie nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Belastung durch die Therapie</i>												
Alle Patienten	264	66,78 (18,03)	264	4,70 (3,078)	265	66,02 (18,80)	265	5,31 (3,091)	-0,62 (1,363)	[-3,295; 2,061]	0,6511	-0,040 [-0,215; 0,134]
Region p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0180												
Osteuropa	72	68,403 (16,809)	72	- ^b	77	64,372 (18,206)	77	- ^b	1,70 (2,574)	[-3,351; 6,758]	0,5083	0,1110 [-0,218; 0,441]
Zentral- und Westeuropa	83	60,452 (18,816)	83	- ^b	74	61,137 (18,831)	74	- ^b	-2,10 (2,484)	[-6,978; 2,778]	0,3982	-0,1369 [-0,455; 0,181]
Nordamerika	71	69,161 (15,997)	71	- ^b	71	69,542 (18,814)	71	- ^b	-2,86 (2,684)	[-8,130; 2,412]	0,2872	-0,1864 [-0,530; 0,157]
Lateinamerika	22	67,879 (18,913)	22	- ^b	28	68,185 (19,437)	28	- ^b	-3,04 (4,410)	[-11,704; 5,620]	0,4907	-0,1983 [-0,763; 0,366]
Restliche Welt	16	80,208 (16,701)	16	- ^b	15	77,833 (12,555)	15	- ^b	10,33 (5,583)	[-0,635; 21,296]	0,0648	0,6734 [-0,041; 1,388]
<p>OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i>; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i>, angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „TRIM-D-Wert der Domäne Belastung durch die Therapie bei Baseline*Visite“ als Kovariate.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.</p> <p>Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_05OCT17.pdf, Tabelle 1.1.1.1 und 1.1.1.6</p>												

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

Für die Subgruppenanalyse nach Region ergibt sich für den Endpunkt „Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „Belastung durch die Therapie“ bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Hinsichtlich des Endpunkts „Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „Belastung durch die Therapie“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Region eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten aus den Regionen Zentral- und Westeuropa, Nordamerika und Lateinamerika zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch nicht signifikant geringere Verbesserung des mittleren TRIM-D-Werts der Domäne „Belastung durch die Therapie“ (Zentral- und Westeuropa: -2,10, Nordamerika: -2,86, Lateinamerika: -3,04) (Tabelle 4-60). In der Subgruppe der Patienten aus der Region Osteuropa und der restlichen Welt zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung hingegen eine nicht statistisch signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne Belastung durch die Therapie bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin (Osteuropa: 1,70, restliche Welt: 10,33).

Da eine Effektmodifikation durch die Region für keinen anderen Endpunkt festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne Belastung durch die Therapie nach Finale Insulin-Dosis II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Belastung durch die Therapie</i>												
Alle Patienten	264	66,78 (18,03)	264	4,70 (3,078)	265	66,02 (18,80)	265	5,31 (3,091)	-0,62 (1,363)	[-3,295; 2,061]	0,6511	-0,040 [-0,215; 0,134]
Finale Insulin-Dosis II p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0319												
<60 U	221	66,514 (18,297)	221	7,63 (3,492)	218	66,170 (18,800)	218	7,55 (3,515)	0,08 (1,534)	[-2,932; 3,096]	0,9573	- ^b
≥60 U	43	68,140 (16,747)	43	3,03 (4,206)	47	65,319 (19,006)	47	7,82 (4,148)	-4,79 (3,409)	[-11,488; 1,910]	0,1607	- ^b
<p>OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i>; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i>, angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „TRIM-D-Wert der Domäne Belastung durch die Therapie bei Baseline*Visite“ als Kovariate.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.</p> <p>Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_05OCT17.pdf, Tabelle 1.1.1.1 und 1.1.1.6</p>												

Für die Subgruppenanalyse nach Finale-Insulin-Dosis II ergibt sich für den Endpunkt Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „Belastung durch die Therapie“ bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „Belastung durch die Therapie“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Finale-Insulin-Dosis II eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten mit einer finalen Insulin-Dosis

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

≥ 60 U zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch nicht signifikant geringere Verbesserung des mittleren TRIM-D-Werts der Domäne Belastung durch die Therapie um -4,79 Einheiten (Tabelle 4-61). In der Subgruppe der Patienten mit einer finalen Insulin-Dosis < 60 U zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung hingegen eine nicht statistisch signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne Belastung durch die Therapie um 0,08 Einheiten bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin.

Da eine Effektmodifikation durch die finale Insulin-Dosis für keinen anderen Endpunkt festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Tägliches Leben</i>												
Alle Patienten	265	75,38 (17,70)	265	3,45 (3,271)	265	75,03 (18,61)	265	6,13 (3,286)	-2,69 (1,491)	[-5,617; 0,241]	0,0720	-0,160 [-0,335; 0,014]
Alter	p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0425											
<50	41	74,146 (16,159)	41	1,98 (4,020)	34	78,971 (16,957)	34	7,25 (4,340)	-5,27 (3,996)	[-13,114; 2,582]	0,1881	-0,3139 [-0,782; 0,154]
≥50<65	135	74,565 (17,717)	135	2,30 (3,467)	156	74,423 (19,625)	156	7,28 (3,387)	-4,98 (2,023)	[-8,950; -1,005]	0,0141	-0,2967 [-0,533; -0,060]
≥65	89	77,191 (18,401)	89	5,41 (3,610)	75	74,489 (17,085)	75	2,74 (3,723)	2,67 (2,703)	[-2,637; 7,980]	0,3235	0,1592 [-0,157; 0,476]
OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall												
^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „TRIM-D-Wert der Domäne tägliches Leben bei Baseline*Visite“ als Kovariate.												
^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.												
Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_05OCT17.pdf, Tabelle 1.1.1.2 und 1.1.1.7												

Für die Subgruppenanalyse nach Alter ergibt sich für den Endpunkt Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Baseline Alter eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten mit einem Alter ≥ 50 und < 65 Jahre zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch signifikant geringere Verbesserung des mittleren TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ um -4,98 Einheiten (Tabelle 4-62). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch nicht relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls oberhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. In der Subgruppe der Patienten mit einem Alter < 50 Jahre zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ um 5,27 Einheiten bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin. In der Subgruppe der Patienten mit einem Alter ≥ 65 zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung ebenfalls eine nicht statistisch signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ um 2,67 Einheiten bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Tägliches Leben</i>												
Alle Patienten	265	75,38 (17,70)	265	3,45 (3,271)	265	75,03 (18,61)	265	6,13 (3,286)	-2,69 (1,491)	[-5,617; 0,241]	0,0720	-0,160 [-0,335; 0,014]
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0479												
männlich	126	73,899 (17,762)	126	5,00 (3,447)	131	74,924 (18,334)	131	4,81 (3,449)	0,19 (2,152)	[-4,037; 4,413]	0,9304	0,0112 [-0,241; 0,263]
weiblich	139	76,727 (17,608)	139	2,11 (3,435)	134	75,124 (18,936)	134	7,52 (3,462)	-5,41 (2,076)	[-9,485; -1,332]	0,0094	-0,3227 [-0,566; -0,079]
OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „TRIM-D-Wert der Domäne tägliches Leben bei Baseline*Visite“ als Kovariate. ^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test. Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_05OCT17.pdf, Tabelle 1.1.1.2 und 1.1.1.7												

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergibt sich für den Endpunkt Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger

Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch signifikant geringere Verbesserung des mittleren TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ um -5,41 Einheiten (Tabelle 4-63). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch nicht relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls oberhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung hingegen eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ um 0,19 Einheiten bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin.

Da eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für keinen anderen Endpunkt festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ nach Ethnie II (*ethnicity*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Tägliches Leben</i>												
Alle Patienten	265	75,38 (17,70)	265	3,45 (3,271)	265	75,03 (18,61)	265	6,13 (3,286)	-2,69 (1,491)	[-5,617; 0,241]	0,0720	-0,160 [-0,335; 0,014]
Ethnie II (<i>ethnicity</i>) p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0045												
Hispanisch	45	70,583 (19,430)	45	9,41 (4,285)	46	77,500 (15,157)	46	5,24 (4,355)	4,17 (3,604)	[-2,913; 11,244]	0,2482	0,2488 [-0,174; 0,672]
Nicht-Hispanisch	220	76,364 (17,214)	220	2,47 (3,284)	219	74,505 (19,242)	219	6,62 (3,305)	-4,15 (1,638)	[-7,368; -0,936]	0,0115	-0,2480 [-0,440; -0,056]
<p>OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i>; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i>, angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „TRIM-D-Wert der Domäne tägliches Leben bei Baseline*Visite“ als Kovariate.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.</p> <p>Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_05OCT17.pdf, Tabelle 1.1.1.2 und 1.1.1.7</p>												

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnie II (*ethnicity*) ergibt sich für den Endpunkt Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Ethnie II (*ethnicity*) eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der nicht-hispanischen Patienten zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404)

nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch signifikant geringere Verbesserung des mittleren TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ um -4,15 Einheiten (Tabelle 4-64). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch nicht relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls oberhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. In der Subgruppe der hispanischen Patienten zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung hingegen eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ um 4,17 Einheiten bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin.

Da eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie II (*ethnicity*) für keinen anderen Endpunkt festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ nach Baseline Body-Mass-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Tägliches Leben</i>												
Alle Patienten	265	75,38 (17,70)	265	3,45 (3,271)	265	75,03 (18,61)	265	6,13 (3,286)	-2,69 (1,491)	[-5,617; 0,241]	0,0720	-0,160 [-0,335; 0,014]
Baseline Body-Mass-Index p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0055												
<30	104	74,327 (17,405)	104	5,73 (3,488)	107	76,745 (15,652)	107	3,80 (3,554)	1,93 (2,366)	[-2,718; 6,575]	0,4153	0,1153 [-0,162; 0,393]
≥30	161	76,064 (17,916)	161	1,63 (3,389)	158	73,861 (20,331)	158	7,42 (3,378)	-5,79 (1,931)	[-9,580; -1,995]	0,0028	-0,3459 [-0,573; -0,119]
OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „TRIM-D-Wert der Domäne tägliches Leben bei Baseline*Visite“ als Kovariate. ^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test. Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_05OCT17.pdf, Tabelle 1.1.1.2 und 1.1.1.7												

Für die Subgruppenanalyse nach Baseline Body-Mass-Index ergibt sich für den Endpunkt Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Baseline Body-Mass-Index eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten mit einem BMI ≥ 30 zeigt sich in der Studie LixiLan-O

(EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch signifikant geringere Verbesserung des mittleren TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ um -5,79 Einheiten (Tabelle 4-65). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch nicht relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls oberhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. In der Subgruppe der Patienten mit einem BMI < 30 zeigte sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung hingegen eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne „tägliches Leben“ um 1,93 Einheiten bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Änderung des IWQoL-Lite

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Änderung des Werts des IWQoL-Lite-Gesamtwert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
IWQoL-Lite	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Gesamtwert</i>												
Alle Patienten	264	81,52 (16,14)	264	2,98 (2,05)	264	83,00 (15,94)	264	2,43 (2,06)	0,55 (0,929)	[-1,279; 2,370]	0,5572	0,052 [-0,123; 0,228]
Baseline Alter p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0145												
<50	41	85,33 (14,11)	41	4,43 (2,50)	34	85,72 (13,85)	34	3,31 (2,70)	1,12 (2,472)	[-3,739; 5,972]	0,6517	0,1076 [-0,360; 0,576]
≥50 - <65	135	79,58 (16,35)	135	1,51 (2,16)	156	82,57 (15,16)	135	2,64 (2,11)	-1,13 (1,254)	[-3,589; 1,334]	0,3687	-0,1087 [-0,346; 0,129]
≥65	88	82,71 (16,44)	88	3,41 (2,25)	74	82,66 (18,35)	74	0,25 (2,32)	3,16 (1,693)	[-0,160; 6,490]	0,0621	0,3050 [-0,015; 0,625]
<p>OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i>; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i>, angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „IWQoL-Lite-Gesamtwert bei Baseline*Visite“ als Kovariate.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.</p> <p>Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_18AUG2017.pdf, Tabelle 2.5.1.3 efc12404_mhon2oad_subgroup_25AUG2017.pdf, Tabelle 1.5.2</p>												

Für die Subgruppenanalyse nach Alter ergibt sich für den Endpunkt Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Alter zeigt sich eine qualitative Interaktion. In den Subgruppen Alter < 50 Jahre und Alter \geq 65 Jahre wurden in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung gleichgerichtete Effekte beobachtet, die konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation waren, d. h. es wurde unter der FRC eine stärkere Verbesserung des mittleren Gesamtwerts des IWQoL-Lite beobachtet als unter Insulin glargin. Für die Subgruppe mit einem Alter \geq 50 und < 65 Jahre zeigte sich hingegen unter der FRC eine um -1,13 Einheiten geringere Verbesserung des mittleren Gesamtwerts des IWQoL-Lite als unter Insulin glargin (Tabelle 4-66). Keine der beobachteten Änderungen des IWQoL-Lite-Gesamtwerts war statistisch signifikant.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für Änderung des Werts des IWQoL-Lite-Wert der Domäne „körperliche Funktionsfähigkeit“ nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
IWQoL-Lite	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin ^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>												
Alle Patienten	264	74,70 (20,35)	264	2,18 (2,705)	265	76,27 (19,50)	265	1,15 (2,716)	1,04 (1,184)	[-1,289; 3,361]	0,3818	0,078 [-0,097; 0,253]
Baseline Alter p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0020												
<50	41	81,208 (15,473)	41	3,03 (3,254)	34	82,019 (15,479)	34	2,60 (3,508)	0,42 (3,153)	[-5,767; 6,616]	0,8930	0,0320 [-0,436; 0,500]
≥50 - <65	135	72,879 (20,749)	135	0,09 (2,834)	156	76,064 (18,646)	156	1,40 (2,768)	-1,30 (1,595)	[-4,435; 1,829]	0,4141	-0,0985 [-0,335; 0,138]
≥65	88	74,458 (21,301)	88	3,56 (2,947)	75	74,091 (22,406)	75	-1,76 (3,033)	5,31 (2,142)	[1,104; 9,518]	0,0134	0,4014 [0,083; 0,719]
OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „IWQoL-Lite-Wert der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit bei Baseline*Visite“ als Kovariate. ^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test. Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_11OCT17.pdf Tabelle 1.1.1.1 und 1.1.1.6												

Für die Subgruppenanalyse nach Alter ergibt sich für den Endpunkt Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „körperliche Funktionsfähigkeit“ bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Alter zeigt sich eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe mit einem Alter < 50 Jahre wurden in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung unter der FRC eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des mittleren Werts der Domäne „körperliche Funktionsfähigkeit“ des IWQoL-Lite beobachtet als unter Insulin glargin. Für die Subgruppe Alter ≥ 50 und < 65 Jahre zeigte sich hingegen unter der FRC eine statistisch nicht signifikant geringere Verbesserung des mittleren Werts der Domäne „körperliche Funktionsfähigkeit“ des IWQoL-Lite als unter Insulin glargin um 1,30 Einheiten (Tabelle 4-67). Ausschließlich die beobachtete unterschiedliche Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „körperliche Funktionsfähigkeit“ in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre war statistisch signifikant. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch nicht relevanten Effekt handelt, da die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Änderung des Werts des IWQoL-Lite-Wert der Domäne Sexualeben nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-O (EFC12404) – Subpopulation 2. OAD bei Screening – mITT-Population												
IWQoL-Lite	FRC (N = 273)				Insulin glargin (N = 269)				FRC vs. Insulin glargin^a			
	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE)^a	N	Baseline MW (SD)	N	CFB (SE)^a	CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
<i>Sexualeben</i>												
Alle Patienten	258	81,42 (24,63)	258	4,24 (3,700)	257	84,27 (23,76)	257	4,41 (3,720)	-0,17 (1,688)	[-3,489; 3,141]	0,9179	-0,009 [-0,188; 0,169]
Baseline Alter p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0447												
<50	41	90,854 (15,568)	41	8,98 (4,482)	33	89,962 (16,006)	33	7,35 (4,866)	1,63 (4,425)	[-7,061; 10,322]	0,7127	0,0886 [-0,384; 0,561]
≥50 - <65	134	77,146 (25,593)	134	2,78 (3,879)	154	82,711 (23,997)	154	5,89 (3,796)	-3,11 (2,241)	[-7,512; 1,293]	0,1659	-0,1689 [-0,408; 0,070]
≥65	83	83,660 (25,319)	83	1,73 (4,087)	70	85,000 (26,030)	70	-2,72 (4,202)	4,45 (3,125)	[-1,683; 10,591]	0,1546	0,2420 [-0,091; 0,575]
<p>OAD: Orales Antidiabetikum; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i>; FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i>, angegeben ist der <i>least squares</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin, Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „IWQoL-Lite-Wert der Domäne Sexualeben bei Baseline*Visite“ als Kovariate.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.</p> <p>Quelle: efc12404_mhon2oad_subgroup_11OCT17.pdf Tabelle 1.1.1.3 und 1.1.1.8</p>												

Für die Subgruppenanalyse nach Alter ergibt sich für den Endpunkt Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Sexualeben“ bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Alter zeigt sich eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe Alter < 50 Jahre wurden in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung unter der FRC eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des mittleren Werts der Domäne „Sexualleben“ des IWQoL-Lite beobachtet als unter Insulin glargin. Für die Subgruppe Alter ≥ 50 und < 65 Jahre zeigte sich hingegen unter der FRC eine statistisch nicht signifikant geringere Verbesserung des mittleren Werts der Domäne „Sexualleben“ des IWQoL-Lite als unter Insulin glargin um -3,11 Einheiten (Tabelle 4-68). In der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre in der Studie LixiLan-O (EFC12404) nach 30-wöchiger Behandlung unter der FRC eine statistisch nicht signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren Werts der Domäne „Sexualleben“ des IWQoL-Lite beobachtet als unter Insulin glargin.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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 4.1.1.1 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.

In der Studie LixiLan-O (EFC12404) wurde in drei parallelen Behandlungsgruppen die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin allein oder Lixisenatid allein untersucht, wobei alle Patienten zusätzlich zum jeweiligen parenteralen Antidiabetikum Metformin erhielten. Da gemäß Beratungsgespräch nur die Therapie mit Insulin glargin eine korrekte Operationalisierung der zVT in Modul 4A (Humaninsulin + Metformin) darstellt, wird im vorliegenden Dossier ausschließlich der Vergleich der FRC mit Insulin glargin dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zudem werden nur die Ergebnisse der Subpopulation von Patienten, die vor Einschluss in die Studie Metformin in Kombination mit einem anderen OAD erhielten, für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da nur diese Patienten der Zielpopulation von Teilanwendungsgebiet A entsprechen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Endpunktkategorien nach Kapitel 5 § 3 Absatz 1 VerFO zusammengefasst.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Während der Studie LixiLan-O (EFC12404) traten in der bewertungsrelevanten Subpopulation in den beiden relevanten Behandlungsgruppen insgesamt nur drei Todesfälle auf, einer unter der FRC sowie zwei unter Insulin glargin. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen den beiden Therapieregimen lag nicht vor.

Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)

Änderung des HbA1c-Werts

Die Änderung des HbA1c-Werts nach 30-wöchiger Behandlung war der primäre Endpunkt der Studie LixiLan-O (EFC12404), deren Ziel es war, die Nicht-Unterlegenheit der FRC gegenüber der Behandlung mit Insulin glargin hinsichtlich dieses Endpunkts zu zeigen. Bei Nicht-Unterlegenheit sollte in einem zweiten Schritt die statistische Überlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 30 entsprechend der präspezifizierten Test-Hierarchie geprüft werden. Die Nicht-Unterlegenheit wurde bei einer

klinischen Nicht-Unterlegenheitsschwelle von -0,3 Prozentpunkten für die Gesamtpopulation der Studie nachgewiesen [45, 50].

Für die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung ist die Prüfung der Überlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin in der bewertungsrelevanten Subpopulation maßgeblich. Es ergab sich eine statistisch signifikant stärkere Senkung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 30 unter der FRC als unter Insulin glargin (Change-from-Baseline-(CFB-)Differenz [95 % KI]; p-Wert: -0,33 [-0,457; -0,204]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Unterschied war jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g kein klinisch relevanter Effekt, da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag (H' g [95 % KI]: -0,026 [-0,036; -0,016]).

Änderung des Körpergewichts

Nach 30-wöchiger Behandlung wurde während der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der bewertungsrelevanten Subpopulation unter der FRC gegenüber Insulin glargin ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -1,24 kg [-1,869 kg; -0,613 kg]; $p < 0,0001$). Über den Studienzeitraum stand einer Gewichtsreduktion unter der FRC eine Gewichtssteigerung unter Insulin glargin gegenüber. Der beobachtete Unterschied war jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g kein klinisch relevanter Effekt, da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag (H' g [95 % KI]: -0,100 [-0,150; -0,050]).

Änderung der EQ-5D-3L (VAS)

Nach 30-wöchiger Behandlung wurde während der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der bewertungsrelevanten Subpopulation unter der FRC gegenüber Insulin glargin kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Änderung der EQ-5D-3L (VAS) beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: 0,98; [-1,365; 3,328]; $p = 0,4116$).

Beim Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die FRC gegenüber Insulin glargin (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,30 [1,01; 1,67]; $p = 0,0370$). Beim Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7 Punkte zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,22 [0,97; 1,52]; $p = 0,0833$).

Änderung des TRIM-D

Nach 30-wöchiger Behandlung wurden während der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der bewertungsrelevanten Subpopulation unter der FRC gegenüber Insulin glargin kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -0,89; [-2,777; 0,993]; $p = 0,3531$) und keine Anhaltspunkte für eine Verschlechterung beobachtet. Gleiches gilt für die Werte der einzelnen Domänen des TRIM-D, auch für die Werte der patientenrelevanten Domänen „tägliches Leben“ (CFB-

Differenz [95 % KI]; p-Wert: -2,69 [-5,617; 0,241]; p = 0,0720) und „psychologische Gesundheit“ (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -2,14 [-4,607; 0,329]; p = 0,0892).

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Die Lebensqualität wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) mittels des validierten Fragebogens IWQoL-Lite gemessen, der den Einfluss des Körpergewichts auf die Lebensqualität abbildet. Hinsichtlich der Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts nach 30-wöchiger Behandlung wurde in der bewertungsrelevanten Subpopulation unter der FRC gegenüber Insulin glargin eine statistisch nicht signifikante Verbesserung beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: 0,55 [-1,279; 2,370]; p = 0,5572). In keiner der einzelnen Domänen des IWQoL-Lite wurde eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung oder Verschlechterung des jeweiligen Werts der Domäne zwischen der FRC und Insulin glargin beobachtet.

Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)

Unerwünschte Ereignisse

Maßgeblich für die Bewertung der Verträglichkeit der verschiedenen Interventionen waren während der Studie LixiLan-O (EFC12404) diejenigen unerwünschten Ereignisse, die während der randomisierten Behandlungsphase der Studie auftraten oder sich verschlechterten (TEAE). Hinsichtlich der Gesamtrate der TEAE zeigte sich in der bewertungsrelevanten Subpopulation ein statistisch signifikanter Nachteil der FRC gegenüber Insulin glargin (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,19 [1,01; 1,40]; p = 0,0411). Die Gesamtrate der TEAE ist allerdings nicht als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen, da in dieser Kategorie auch Ereignisse erfasst werden, die keine patientenrelevante Verschlechterung des Gesundheitszustands darstellen bzw. bei denen die Patientenrelevanz des Ereignisses unklar ist.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind demgegenüber aufgrund der Schwere der Symptome generell als patientenrelevante Ereignisse einzuschätzen. Hinsichtlich der Rate der schwerwiegenden TEAE wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) kein Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,99 [0,45; 2,15]; p = 0,9706). Ebenfalls als patientenrelevant einzuschätzen sind TEAE, die zum Therapieabbruch führten. Hinsichtlich der Rate der TEAE, die zum Therapieabbruch führten, wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) ebenfalls kein Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,99 [0,29; 3,37]; p = 0,9813).

Bei der Betrachtung der nach MedDRA kodierten TEAE auf Ebene der PT zeigten sich in der Studie LixiLan-O (EFC12404) für die den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignisse „Diarrhö“ und „Übelkeit“ Unterschiede in der relativen Häufigkeit von mehr als 5 Prozentpunkten. Diese Beobachtung entspricht den bekannten Nebenwirkungen von

Lixisenatid, da gastrointestinale Beschwerden eine häufige Nebenwirkung von Lixisenatid und anderen GLP-1-Rezeptoragonisten sind. Unerwünschte Ereignisse, die nach MedDRA die SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ betrafen, traten dementsprechend unter der FRC statistisch signifikant häufiger auf als unter Insulin glargin (RR [95 % KI]; p-Wert: 2,03 [1,37; 3,02]; p = 0,0004). Auf Ebene der PT wurden statistisch signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten für die bereits erwähnten Ereignisse „Diarrhö“ und „Übelkeit“ sowie „Erbrechen“ beobachtet. Alle drei dieser unerwünschten Ereignisse sind typische, überwiegend leichte Nebenwirkungen einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten, die im Allgemeinen nur vorübergehend zu Beginn der Behandlung auftreten und im weiteren Behandlungsverlauf rasch abnehmen. In der Studie LixiLan-O (EFC12404) waren die Ereignisse überwiegend leichten Schweregrades, wurden im weiteren Studienverlauf seltener und resultierten nicht in einer signifikant höheren Häufigkeit von Therapieabbrüchen. Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) zeigt darüber hinaus, dass die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen durch die Anwendung der FRC im Vergleich zur Anwendung des Lixisenatid-Monopräparats deutlich gesenkt werden kann [50].

Bestätigte symptomatische und schwere symptomatische Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien wurden in der Studie LixiLan-O (EFC12404) durch eine Blutzuckermessung bestätigt, bei der ein Wert von ≤ 70 mg/dl als Grenzwert für das Vorliegen einer Hypoglykämie maßgeblich war. Ergänzend werden im Studienbericht und dem vorliegenden Dossier symptomatische bestätigte Hypoglykämien mit einem Grenzwert der Blutzuckermessung von < 60 mg/dl im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse dargestellt. Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit bestätigten symptomatischen Hypoglykämien wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) in der bewertungsrelevanten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt. Dies gilt sowohl für die Bestätigung der Hypoglykämie durch einen Blutzuckerwert von ≤ 70 mg/dl (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,01 [0,77; 1,34]; p = 0,9271) als auch für die Bestätigung durch einen Blutzuckerwert von < 60 mg/dl (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,22 [0,80; 1,88]; p = 0,3523).

Während der Studie trat in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) eine schwere symptomatische Hypoglykämie auf. Schwere Hypoglykämien waren gekennzeichnet durch typische neurologische Beeinträchtigungen, für deren Behebung aktive Fremdhilfe notwendig ist. Die schwere symptomatische Hypoglykämie betraf einen Patienten in der Insulin-glargin-Gruppe und keinen Patienten in der FRC-Gruppe. Ein statistischer Test konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen für den Vergleich der Häufigkeiten schwerer symptomatischer Hypoglykämien nicht sinnvoll durchgeführt werden. Insgesamt lieferte die Studie allerdings keine Anhaltspunkte für einen Unterschied in der Häufigkeit schwerer symptomatischer Hypoglykämien zwischen der FRC und Insulin glargin.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie LixiLan-O (EFC12404) ergaben keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der *a priori* oder *post hoc*

festgelegten Subgruppenmerkmale. Die festgestellten Effektmodifikationen einzelner Endpunkte durch die Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnie II (*ethnicity*), Region, BMI und finale Insulin-Dosis sind als statistisch bedingte falsch positive Ergebnisse zu werten, die bei 227 durchgeführten Subgruppenanalysen und einem α -Niveau von 0,05 den wahrscheinlichkeitstheoretischen Erwartungswert falsch positiver Ergebnisse ($0,05 * 227 = 11,35$) widerspiegeln. Somit erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der gesamten relevanten Studienpopulation.

Etwa 27 % der Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) wiesen beim Screening gemäß den Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG Outcome, in der Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen kardiovaskulären Risiko angewendet wurde, eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf. Da für keinen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja/nein)“ festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung anhand aller Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404). Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung liegen aus der Studie LixiLan-O (EFC12404) keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor, da für diese Patienten die Vergleichsintervention der Studie nicht der zVT entspricht.

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 werden 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.**

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-69: 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 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-70: 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.

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-71: 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 4-72: 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.

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.1.1.1)
<Studie 1>	

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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.

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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 4-74: 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.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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 4-75: 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 4-76: 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.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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.***

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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 dargestellt.

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.

Tabelle 4-77: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

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.

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 4-78: 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.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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

4.3.2.3.1.1 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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.

Für die Nutzenbewertung der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid in Teilanwendungsgebiet A liegt die Zulassungsstudie LixiLan-O (EFC12404) vor. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multinationale und multizentrische Studie. Die Studie LixiLan-O (EFC12404) entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie laut Verfahrensordnung des G-BA (Kapitel 5 § 5 Absatz 6).

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie. Es gibt keine Anhaltspunkte auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer generellen Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit aufgrund des offenen Studiendesigns ist jedoch für einzelne Endpunkte, insbesondere für patientenberichtete Endpunkte, nicht auszuschließen. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig einzustufen. Insbesondere für objektiv messbare Endpunkte, bei denen das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesigns gering ist, ist die Studie geeignet, um Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern. Die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind zudem patientenrelevant.

Zusammenfassend kann für objektiv messbare Endpunkte (Anzahl der Todesfälle, Änderung des HbA1c, Änderung des Körpergewichts, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, bestätigte symptomatische und schwere symptomatische Hypoglykämien) von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit der vorliegenden Nachweise ausgegangen werden. Für patientenberichtete Endpunkte (Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS), Änderung des TRIM-D, Änderung des IWQoL-Lite, nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) ist die Ergebnissicherheit aufgrund des offenen Studiendesigns hingegen potenziell eingeschränkt.

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.

In der Studie LixiLan-O (EFC12404) wurde in drei parallelen Behandlungsgruppen die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin allein oder Lixisenatid allein untersucht, wobei alle Patienten zusätzlich zum jeweiligen parenteralen Antidiabetikum Metformin erhielten. Da nur die Therapie mit Insulin glargin eine korrekte Operationalisierung der zVT in Modul 4A

(Humaninsulin + Metformin (BOT) bzw. Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) bzw. nur Humaninsulin (CT)) darstellt, wird im vorliegenden Dossier ausschließlich der Vergleich der FRC mit Insulin glargin dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zudem werden nur die Ergebnisse der Subpopulation von Patienten, die vor Einschluss in die Studie Metformin in Kombination mit einem anderen OAD erhielten, für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da nur diese Patienten der Zielpopulation von Teilanwendungsgebiet A entsprechen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im Folgenden für die Zielpopulation a1) (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) in Teilanwendungsgebiet A der FRC. Etwa 27 % der Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) wiesen beim Screening gemäß den Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG Outcome, in der Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen kardiovaskulären Risiko angewendet wurde, eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf. Da für keinen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja/nein)“ festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für die Zielpopulation a1) auf Grundlage der Ergebnisse aller Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation. Für die Zielpopulation a2) (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor, da keine Studie mit Patienten aus dieser Zielpopulation identifiziert wurde, in der das zu bewertende Arzneimittel mit der festgelegten zVT verglichen wurde.

Sofern auf den jeweiligen Endpunkt anwendbar, wurde das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Konfidenzintervalle der dichotomen Effektmaße bestimmt, wobei sofern möglich das RR betrachtet wurde.

Entsprechend der IQWiG-Methodik [8] wurde bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen und Nebenwirkungen ein Effekt als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,75, 0,90 oder 1,00 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten > 1 wurden diese Schwellenwerte mittels Kehrwertbildung auf $1, \bar{3}$, $1, \bar{1}$ bzw. 1,0 festgelegt, d. h. ein Effekt wurde dann als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von $1, \bar{3}$, $1, \bar{1}$ bzw. 1,0 überschritt.

Bei nicht schwerwiegenden Symptomen und Nebenwirkungen wurde ein Effekt als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 oder 0,90 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten > 1 wurden diese Schwellenwerte mittels Kehrwertbildung auf 1,25 bzw. $1, \bar{1}$ festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,25 bzw. $1, \bar{1}$ überschritt.

Dichotome Endpunkte der Kategorien Morbidität und Verträglichkeit, die in der Studie LixiLan-O (EFC12404) untersucht wurden, sind der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS), unerwünschte Ereignisse sowie

symptomatische Hypoglykämien. Das Erreichen einer Verbesserung der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7 oder ≥ 10 Punkten wird dabei als klinisch relevante Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome bewertet, da durch die Grenzwerte die minimale klinisch relevante Verbesserung beschrieben wird. Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren, werden entsprechend Kapitel 5 § 5 Absatz 7 VerfO als Unterschiede hinsichtlich nicht schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen bewertet. Dies gilt auch für bestätigte symptomatische Hypoglykämien, nicht jedoch für schwere symptomatische Hypoglykämien, die als schwerwiegende Nebenwirkungen einer blutzuckersenkenden Therapie zu bewerten sind.

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen (1986) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen *kleinen* Effekt, 0,5 einen *mittleren* und 0,8 einen *großen* Effekt [55]. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde in Anlehnung an einen Vorschlag des IQWiG auf Grundlage des 95% KI zu Hedges' g folgendes Klassifikationsschema angewendet [8, 55]:

Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges' g...	Bewertung
schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] nicht aus	kein relevanter Effekt
schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5]	relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke
schließt Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8]	relevanter Effekt mit mittlerer Effektstärke
schließt Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8] aus	relevanter Effekt mit großer Effektstärke

Die nachfolgende

Tabelle 4-79 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Endpunkte sowie die zugrundeliegenden Ergebnisse aus der Studie LixiLan-O (EFC12404). Es wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht.

Tabelle 4-79: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	FRC + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin Effektschätzer (95 % KI) Ergebnissicherheit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle (während der Studie)	RR = 0,49 [0,04; 5,40] p = 0,5623	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Morbidität		
Änderung des HbA1c-Werts	CFB Differenz = -0,33 [-0,457; -0,204] p = <0,0001 H'g = -0,026 [-0,036; -0,016]	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Änderung des Körpergewichts	CFB Differenz = -1,24 [-1,869; -0,613] p = <0,0001 H'g = -0,100 [-0,150; -0,050]	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Anteil Patienten mit Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7	RR = 1,22 [0,97; 1,52] p = 0,0833	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Anteil Patienten mit Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10	RR = 1,30 [1,01; 1,67] p = 0,0380	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Änderung des TRIM-D	CFB Differenz = -0,89 [-2,777; 0,993] p = 0,3531 H'g = -0,082 [-0,256; 0,091]	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Änderung des IWQoL-Lite	CFB Differenz = 0,55 [-1,279; 2,370] p = 0,5572 H'g = 0,052 [-0,123; 0,228]	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Verträglichkeit		
Gesamtrate TEAE ^a	RR = 1,19 [1,01; 1,40] p = 0,0411	-
Schwerwiegende TEAE	RR = 0,99 [0,45; 2,15] p = 0,9706	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	RR = 0,99 [0,29; 3,37] p = 0,9813	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (≤ 70 mg/dl)	RR = 1,01 [0,77; 1,34] p = 0,9271	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (< 60 mg/dl)	RR = 1,22 [0,80; 1,88] p = 0,3523	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Schwere symptomatische Hypoglykämien	In der bewertungsrelevanten Sub- population trat insgesamt eine	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar

	schwere Hypoglykämie auf glargin).	symptomatische (unter Insulin glargin).	
CFB: <i>Change from Baseline</i> ; H'g: Hedges'g; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio			
^a In der Kategorie Gesamtrate TEAE werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate TEAE werden ergänzend dargestellt.			

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Ein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen der FRC und der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) konnte auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie LixiLan-O (EFC12404) nicht nachgewiesen werden. In der Endpunktkategorie Mortalität ist daher weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt.

Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)

In der Studie LixiLan-O (EFC12404) wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für die FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte festgestellt. Bei einer unteren Grenze des 95 % KI des RR von 1,01 wird aus diesem Ergebnis jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet, da eine Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte eine klinisch relevante Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome darstellt und der Schwellenwert für die Ableitung eines Zusatznutzens in dieser Endpunktkategorie bei $1, \bar{1}$ liegt. Zudem zeigte sich beim Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7 Punkte kein statistisch signifikanter, sondern nur ein numerischer Vorteil der FRC gegenüber Insulin glargin.

Hinsichtlich der anderen Endpunkte der Kategorie Morbidität (Änderung von HbA1c, Körpergewicht und TRIM-D) konnte auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie LixiLan-O (EFC12404) kein Unterschied zwischen der FRC und der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) nachgewiesen werden. Insgesamt ist daher für die Endpunktkategorie Morbidität weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt.

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Für den Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Werts des IWQoL-Lite-Fragebogens, wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt. Ein Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der FRC und der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) konnte daher auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie LixiLan-O (EFC12404) nicht nachgewiesen werden. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen für die FRC gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) daher nicht belegt. Jedoch zeigt der Vergleich der CFB-Werte, dass die in beiden Gruppen festgestellte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar ist.

Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)

In der Studie LixiLan-O (EFC12404) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für die FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich unerwünschter Ereignisse der nach MedDRA kodierten SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ festgestellt. Maßgeblich für diesen Unterschied waren auf PT-Ebene die unter der FRC häufiger auftretenden Ereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Diese unerwünschten Ereignisse sind typische, überwiegend leichte Nebenwirkungen einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten, die im Allgemeinen nur vorübergehend zu Beginn der Behandlung auftreten und im weiteren Behandlungsverlauf rasch abnehmen. Laut Einschätzung des G-BA sind „im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten [...] Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden, sodass diese Ereignisse nicht als jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können“ (vgl. tragende Gründe zum Beschluss zu Dulaglutid [2]). In der Studie LixiLan-O (EFC12404) führten die beobachteten Nebenwirkungen weder zu einem höheren Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder für Therapieabbrüche noch zu einer weniger starken Verbesserung des Gesundheitszustands oder einer verringerten Lebensqualität unter der FRC im Vergleich zu Insulin glargin. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts gastrointestinale unerwünschte Ereignisse ist aufgrund des offenen Designs der Studie LixiLan-O (EFC12404) zudem als hoch zu bewerten, da unerwünschte Ereignisse entsprechend der subjektiven Einschätzung der Patienten berichtet wurden. Da gastrointestinale Ereignisse bekannte Nebenwirkungen einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten sind, ist nicht auszuschließen, dass mit der FRC behandelte Patienten nicht schwerwiegende gastrointestinale Beschwerden eher als unerwünschtes Ereignis dokumentierten als Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden. Aufgrund des vorübergehenden Charakters der Beschwerden, der fehlenden Auswirkungen auf andere den Gesundheitszustand und die Lebensqualität abbildenden Endpunkte sowie des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts ist ein Schaden hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter der FRC im Vergleich zu Insulin glargin nicht belegt.

Für die Häufigkeit bestätigter symptomatischer und schwerer symptomatischer Hypoglykämien, die eine häufige Nebenwirkung blutzuckersenkender Behandlungen darstellen, wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) kein Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin beobachtet.

Insgesamt ist auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie LixiLan-O (EFC12404) für die Endpunktkategorie Verträglichkeit weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden der FRC gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) belegt.

Zusammenfassung der Aussagen zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau ist für die FRC gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) in keiner Endpunktkategorie ein Zusatznutzen oder ein Schaden festzustellen. Daher ist auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie LixiLan-O (EFC12404) insgesamt für

die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt.**

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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
a1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Zusatznutzen nicht belegt
a2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Zusatznutzen nicht belegt ^a
^a Der Zusatznutzen kann nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten zur Verfügung stehen.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

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, es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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 2006¹⁶) 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
LixiLan-O (EFC12404)	[45]	[46-49]	[50]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): 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 - Dapagliflozin vom 6. Juni 2013. [Zugriff: 24. November 2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06-AM-RL-XII-Dapagliflozin-TrG.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 vom 16. Juli 2015. [Zugriff: 8. November 2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16-AM-RL-XII-Dulaglutid-2015-02-01-D-154-TrG.pdf>.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Suliqua® 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung / Suliqua® 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 5. Januar 2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. [Zugriff: 9. März 2017]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 - Insulin degludec/Liraglutid vom 15. Oktober 2015. [Zugriff: 8. November 2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3399/2015-10-15-AM-RL-XII-Insulin-degludec-Liraglutid-2015-05-15-D-165-TrG.pdf>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009): Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 24. November 2017]. URL: <https://www.iqwig.de/download/A05-03-Abschlussbericht-Langwirksame-Insulinanaloga-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2-V1.1.pdf/download/1>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): 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 – Insulin degludec/Liraglutid vom 15. Oktober 2015. [Zugriff: 9. November 2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2358/2015-10-15-AM-RL-XII-Insulin-degludec-Liraglutid-2015-05-15-D-165-BAnz.pdf>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 24. November 2017]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*; 321(7258):405-12.

10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008): 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 359(15):1577-89.
11. Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. (2008): Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 358(24):2560-72.
12. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J (2009): Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*; 151(6):394-403.
13. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. (2009): Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*; 373(9677):1765-72.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 zuletzt geändert am 19. Oktober 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 17. November 2017 B2) Inkrafttreten: 18. November 2017. [Zugriff: 24. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1474/DMP-A-RL_2017-10-19_iK-2017-11-18.pdf.
15. Russell-Jones D, Khan R (2007): Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 9(6):799-812.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 27. November 2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 27. November 2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
18. Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Hauner H, Heintze C, et al. (2014): S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas. [Zugriff: 8. November 2017]. URL.
19. Berk KA, Buijks H, Ozcan B, Van't Spijker A, Busschbach JJ, Sijbrands EJ (2012): The Prevention Of WEight Regain in diabetes type 2 (POWER) study: the effectiveness of adding a combined psychological intervention to a very low calorie diet, design and pilot data of a randomized controlled trial. *BMC Public Health*; 12:1026.
20. Rubin RR, Peyrot M, Gaussoin SA, Espeland MA, Williamson D, Faulconbridge LF, et al. (2013): Four-year analysis of cardiovascular disease risk factors, depression symptoms, and antidepressant medicine use in the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) clinical trial of weight loss in diabetes. *Diabetes Care*; 36(5):1088-94.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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 – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) vom 17. März 2016. [Zugriff: 27. November 2017]. URL: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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 – Trametinib vom 17. März 2016. [Zugriff: 27. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf.
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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 – Baricitinib vom 21. September 2017. [Zugriff: 27. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf.
 24. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A (1997): Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol*; 36(5):551-9.
 25. van Reenen M, Janssen B (2015): EQ-5D-5L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. [Zugriff: 27. November 2017]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
 26. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70.
 27. Brod M, Hammer M, Christensen T, Lessard S, Bushnell DM (2009): Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes: the Treatment-Related Impact Measures for Diabetes and Devices (TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device). *Health Qual Life Outcomes*; 7:83.
 28. Brod M, Christensen T, Hammer M, Busk AK, Bushnell DM (2011): Examining the ability to detect change using the TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device measures. *Qual Life Res*; 20(9):1513-8.
 29. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR (2001): Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res*; 9(2):102-11.
 30. Kolotkin RL, Crosby RD (2002): Psychometric evaluation of the impact of weight on quality of life-lite questionnaire (IWQOL-lite) in a community sample. *Qual Life Res*; 11(2):157-71.
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): 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 - Regorafenib vom 20. März 2014. [Zugriff: 28. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2750/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_TrG.pdf.
 32. sanofi-aventis groupe (2017): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Lyxumia®. [Zugriff: 5. Januar 2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf.
 33. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR (2011): Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*; 34 Suppl 2:S132-7.
 34. Ehlers APF (2011): Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie – Aufklärungspflicht des Arztes. *Klinikerzt*; 40(06/07):296-9.

35. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ (2005): Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*; 21(9):1477-83.
36. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L (2005): The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*; 6(3):197-202.
37. Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wandell P (2011): Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Res Clin Pract*; 92(1):19-25.
38. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D (2008): Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes, obesity & metabolism*; 10 Suppl 1:16-24.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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 vom 15. Dezember 2016 [Zugriff: 9. März 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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 vom 15. Dezember 2016 [Zugriff: 9. März 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf.
41. Marathe PH, Gao HX, Close KL (2017): American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*; 9(4):320-4.
42. European Medicines Agency (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. [Zugriff: 28. November 2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
43. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. (2009): Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(3):709-28.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 - Albiglutid vom 19. März 2015. [Zugriff: 28. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf.
45. sanofi-aventis groupe (2015): EFC12404 (LixiLan-O) Clinical Study Report.
46. sanofi-aventis groupe (2014): EFC12404 2013-003131-30 (EudraCT Number) U1111-1148-4334 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, 30 Week, Active-controlled, Open-label, 3-treatment Arm, Parallel-group Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Glargine/ Lixisenatide Fixed Ratio Combination to Insulin Glargine Alone and to Lixisenatide Alone on Top of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT02058147). Stand des Eintrags: 09.05.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02058147>

47. sanofi-aventis groupe (2013): EFC12404 - A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus T2DM (2013-003131-30). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30
48. sanofi-aventis groupe (2013): EFC12404 - A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus T2DM - LixiLan-O (EUCTR2013-003131-30-GB). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003131-30-GB>
49. sanofi-aventis groupe (2013): A randomized, 30-week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus T2DM (2013-003131-30). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
50. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al. (2016): Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*; 39(11):2026-35.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AMNutzenV Beratungsanforderung 2017-B-051 vom 29. August 2017.
52. Lilly Deutschland GmbH (2017): Trulicity®; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 12. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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 – Empagliflozin vom 1. September 2016. [Zugriff: 9. März 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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 - Empagliflozin vom 1. September 2016. [Zugriff: 8. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf.
55. Cohen J (1977): The t Test for Means. In: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Academic Press, Inc.
56. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
57. Leon N, Lacoursiere R, Yarosh D, Patel RS (2017): Lixisenatide (adlyxin): A once-daily incretin mimetic injection for type-2 diabetes. *P and T*; 42(11):676-711.

58. Gallwitz B, Bretzel RG (2013): How do we continue treatment in patients with type 2 diabetes when therapeutic goals are not reached with oral antidiabetes agents and lifestyle? incretin versus insulin treatment. *Diabetes Care*; 36(SUPPL.2):S180-S9.

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 ¹⁷] – 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

¹⁷ 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

Tabelle 4-81: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 Jan 02	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [56]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	suliqua.mp.	0
2	soliqua.mp.	8
3	lixlan.mp.	0
4	lixilan.mp.	52
5	iglarlix.mp.	41
6	"iglar/lix".mp.	3
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	66
8	lixisenatid*.mp.	1026
9	exp lixisenatide/	956
10	lyxumia.mp.	76
11	(ave0010 or ave-0010 or "ave 0010").mp.	94
12	8 or 9 or 10 or 11	1077
13	insulin glargin*.mp.	8821
14	exp insulin glargine/	8541
15	glargin*.mp.	9309
16	iglar.mp.	342
17	lantus.mp.	1740
18	toujeo.mp.	51
19	abasaglar.mp.	21
20	lisduna.mp.	7
21	optisulin.mp.	21
22	abasria.mp.	4
23	(hoe901 or hoe-901 or "hoe 901").mp.	75
24	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	9355
25	12 and 24	336
26	7 or 25	336
27	(random* or double-blind*).tw.	1327641
28	placebo*.mp.	413944

29	27 or 28	1525234
30	26 and 29	184

Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 3 2017, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print January 02, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 02, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 02, 2018	
Datum der Suche	03.01.2018	
Zeitsegment	1946 to 2018 Jan 02	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [56]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	suliqua.mp.	0
2	soliqua.mp.	0
3	lixilan.mp.	15
4	lixlan.mp.	0
5	iglarlix.mp.	10
6	"iglar/lix".mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	17
8	lixisenatid*.mp.	323
9	lyxumia.mp.	12
10	(ave0010 or ave-0010 or "ave 0010").mp.	6
11	8 or 9 or 10	324
12	insulin glargin*.mp.	2449
13	exp insulin glargine/	1732
14	glargin*.mp.	2700
15	iglar.mp.	98
16	lantus.mp.	169
17	toujeo.mp.	10
18	abasaglar.mp.	3
19	lisduna.mp.	1
20	optisulin.mp.	2
21	abasria.mp.	1
22	(hoe901 or hoe-901 or "hoe 901").mp.	24
23	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	2720
24	11 and 23	52

25	7 or 24	54
26	randomized controlled trial.pt.	515428
27	randomized.mp.	816061
28	placebo.mp.	217042
29	26 or 27 or 28	880285
30	25 and 29	26

Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	03.01.2018	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	suliqua	0
2	soliqua	0
3	lixlan	0
4	lixilan	20
5	iglarlix	17
6	"iglar/lixi"	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	20
8	lixisenatid*	118
9	lyxumia	2
10	ave0010 or ave-0010 or "ave 0010"	7
11	#8 or #9 or #10	119
12	insulin glargin*	1308
13	MeSH descriptor: [Insulin Glargine] explode all trees	471
14	glargin*	1311
15	iglar	126
16	lantus	79
17	toujeo	0
18	abasaglar	1
19	lisduna	0
20	optisulin	2
21	abasria	0
22	hoe901 or hoe-901 or "hoe 901"	18

23	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	1319
24	#11 and #22	34
25	#7 or #24	34
26	Einschränkung: Trials	30

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 240 Treffer, davon waren 64 Dubletten. Die verbleibenden 176 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Die nach dem Titel-/Abstractscreening verbleibenden vier Treffer wurden im Volltext gescreent.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-84: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.01.2018
Suchstrategie^{a, b}	[EXPERT SEARCH] suliqua OR soliqua OR lixlan OR lixilan OR "iglar/lixi" OR (lixisenatide OR lixisenatid OR ave0010 OR ave-0010) AND ("insulin glargine" OR "insulin glargin" OR iglar OR abasaglar OR lisduna OR optisulin OR abasria OR hoe901 OR hoe-901)
Treffer	19
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.01.2018
Suchstrategie	suliqua OR soliqua OR lixlan OR lixilan OR iglarlixi OR iglar/lixi OR ((lixisenatid* OR lyxumia OR ave0010 OR ave-0010 OR (ave AND 0010)) AND ((insulin AND glargin*) OR glargin* OR iglar OR lantus OR toujeo OR abasaglar OR lisduna OR optisulin OR abasria OR hoe901 OR hoe-901 OR (hoe AND 901)))
Treffer	10

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.01.2018
Suchstrategie^b	suliqua OR soliqua OR lixlan OR lixilan OR iglarlixixi OR iglar/lixi OR lixisenatide OR lixisenatid OR lyxumia OR ave0010 OR ave-0010 OR ave 0010
Treffer	75
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	04.01.2018
Suchstrategie	suliqua [Textfelder] OR soliqua[Textfelder] OR lixlan [Textfelder] OR lixilan [Textfelder] OR iglarlixixi [Textfelder] OR iglar lixi [Textfelder] OR lixisenatid* [Textfelder] OR lyxumia [Textfelder] OR ave*0010 [Textfelder]
Treffer	21
<p>^a Auf der Seite clinicaltrials.gov verschlagwortete Synonyme der Arzneimittel- und Wirkstoffbezeichnungen (z. B. „iglarlixixi“, verschlagwortet als Synonym von „soliqua“) wurden nicht in das Textfeld der Suchmaske eingegeben.</p> <p>^b Bei der Suche wurden keine Trunkierungen verwendet, da diese für die Suche in diesem Register nicht empfohlen werden.</p>	

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 19 Treffer. 18 Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-86). Als einzig relevante Studie wurde die Studie LixiLan-O (EFC12404) eingeschlossen.

Die Suche in EU-CTR ergab 10 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden. Davon war 1 Treffer die relevante Studie LixiLan-O (EFC12404), alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-87).

Die Suche in ICTRP ergab 75 Treffer. Die höhere Trefferzahl im Vergleich zu clinicaltrials.gov und dem EU-CTR ergibt sich durch die abweichenden Suchkriterien, die der im Vergleich zu den beiden zuvor genannten Registern eingeschränkten Funktionalität der Suchoberfläche geschuldet war. Ein Treffer bezog sich auf die relevante Studie LixiLan-O (EFC12404), alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-88).

Die Suche in PharmNet.Bund ergab 21 Treffer. Die höhere Trefferzahl im Vergleich zu clinicaltrials.gov und dem EU-CTR ergibt sich durch die abweichenden Suchkriterien, die der im Vergleich zu den beiden zuvor genannten Registern eingeschränkten Funktionalität der Suchoberfläche geschuldet war. Davon war 1 Treffer die relevante Studie LixiLan-O (EFC12404), alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-89).

Insgesamt wurden demnach 121 Studien ausgeschlossen, die bei der Recherche in Studienregistern gefunden wurden.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

Tabelle 4-85: Liste der ausgeschlossenen, im Volltext gesichteten Studien bei der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Leon N, Lacoursiere R, Yarosh D, Patel RS (2017): Lixisenatide (adlyxin): A once-daily incretin mimetic injection for type-2 diabetes. P and T; 42(11):676-711. [57]	Einschlusskriterium E7 (Publikationstyp) nicht erfüllt
02	Gallwitz B, Bretzel RG (2013): How do we continue treatment in patients with type 2 diabetes when therapeutic goals are not reached with oral antidiabetes agents and lifestyle? incretin versus insulin treatment. Diabetes Care; 36(SUPPL.2):S180-S9. [58]	Einschlusskriterium E7 (Publikationstyp) nicht erfüllt

Für die oben aufgeführten Treffer stand kein Abstract zur Verfügung. Anhand des Volltextes wurden die Treffer ausgeschlossen, da es sich nicht um Primäpublikationen von Studiendaten handelte.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

Tabelle 4-86: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
001	Sanofi (2016): EFC14112 U1111-1176-8357 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Active-controlled, Open Label, 2-treatment Arm, and Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Combination to Lixisenatide on Top of OADs in Japanese Patients With Type 2 DM With an Extension Period (NCT02749890). Stand des Eintrags: 09.11.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02749890	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
002	Sanofi (2016): EFC14114 U1111-1176-8450 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Active-controlled, Open Label, 2-treatment Arm, and Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Combination to Insulin Glargine on Top of OADs in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT02752828). Stand des Eintrags: 22.11.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02752828	Einschlusskriterium E7 (Publikationstyp) nicht erfüllt ^a
003	Sanofi (2016): EFC14113 U1111-1176-8378 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Active-controlled, Open Label, 2-treatment Arm, and Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Combination to Insulin Glargine With Metformin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin and Oral Antidiabetic Drugs (NCT02752412). Stand des Eintrags: 11.10.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02752412	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
004	Medical University of Vienna (2014): LixiBIT_V3 2013-005334-37 (EudraCT Number) - Feasibility of Once-daily Administered GLP-1 Receptoragonist (Lixisenatide) in Combination With Basal Insulin in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus Not Achieving Therapeutic Targets With Premixed Insulin (NCT02168491). Stand des Eintrags: 09.05.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02168491	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
005	Population Health Research Institute (2017): REMIT-iGlarLixi - Remission Evaluation of a Metabolic Intervention for Type 2 Diabetes With iGlarLixi (NCT03130426). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03130426	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
006	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (2013): LanLyx - A Bicentric Open-label, Randomized, Two-parallel-group Study Investigating the Impact of Combined Lantus Insulin Glargine) and Lyxumia(Lixisenatide) on Insulin Secretion and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled on Diet and Oral Antidiabetic Medication (NCT01910194). Stand des Eintrags: 22.01.2015. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01910194	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
007	Sanofi (2014): EFC12405 2013-003132-79 (EudraCT Number) U1111-1148-4351 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, 30-week, Active-controlled, Open Label, 2- Treatment Arm, Parallel-group, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination to Insulin Glargine With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT02058160). Stand des Eintrags: 09.05.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02058160	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
008	Sanofi (2014): LIXISL06651 U1111-1159-5323 (UTN) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, Parallel-Group, 28 Days Phase IV Study Comparing The Postprandial Plasma Glucose Profile of Lixisenatide With That of Sitagliptin Add-On to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02200991). Stand des Eintrags: 05.10.2016. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02200991	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
009	Sanofi (2010): BDR11578 2010-019228-30 (EudraCT Number) U1111-1116-8960 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Cross-over, Open, Euglycemic Clamp Study on the Relative Bioavailability and Activity of 0.6 U/kg Insulin Glargine and 20 µg Lixisenatide, Given as On-site Mix Compared to Separate Simultaneous Injections in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus (NCT01146678). Stand des Eintrags: 02.03.2011. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01146678	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
010	Sanofi (2016): EFC13794 2014-004850-32 U1111-1168-4639 (Other Identifier: UTN) - A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and Metformin (Alone or With Pioglitazone and/or SGLT2 Inhibitors), Followed by a Fixed Ratio Combination Single-arm 26-Week Extension Period (NCT02787551). Stand des Eintrags: 21.12.2017. [Zugriff:	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02787551	
011	Sanofi (2011): ACT12374 2011-002090-36 (EudraCT Number) U1111-1121-7111 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, 24-week, Open-label, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine on Top of Metformin in Type 2 Diabetic Patients (NCT01476475). Stand des Eintrags: 10.02.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01476475	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
012	Sanofi (2016): PDY14115 U1111-1176-6235 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Open Label, Placebo-controlled, 4-sequence, 4-period, 4-treatment Crossover Study to Investigate the Postprandial Glucodynamic Response to Single Dose of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02713477). Stand des Eintrags: 29.06.2016. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02713477	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
013	Sanofi (2009): EFC10781 EudraCT : 2008-007335-40 - A Randomized, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study With a 24-week Double-blind Treatment Period Assessing the Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Insulin Glargine and Metformin (NCT00975286). Stand des Eintrags: 11.10.2016. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00975286	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
014	Sanofi (2013): EFC12626 2012-004096-38 (EudraCT Number) U1111-1131-4936 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Open-label, Active-controlled, 3-arm Parallel-group, 26-week Study Comparing the Efficacy and Safety of Lixisenatide to That of Insulin Glulisine Once Daily and Insulin Glulisine Three Times Daily in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Insulin Glargine With or Without Metformin (NCT01768559). Stand des Eintrags: 04.01.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01768559	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
015	VU University Medical Center (2014): DC2014ELIX001 - A Phase 4, Mono-center, Randomized, Open Label, Comparator-controlled, Parallel-group, Mechanistic Intervention Trial to Assess the Effect of 8-week Treatment With the Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Lixisenatide Versus Insulin Glulisine on Renal Physiology and Biomarkers in Insulin Glargine-treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02276196). Stand des Eintrags: 29.04.2016. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02276196	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
016	Sanofi (2012): PDY12625 2012-000027-40 (EudraCT Number) U1111-1124-1364 (Other Identifier: UTN) - An Open-label, Randomized, Three-parallel-group Study on Pharmacodynamic	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Effects of 8-week QD Treatment With Lixisenatide Compared to Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Not Adequately Controlled With Insulin Glargine With or Without Metformin (NCT01596504). Stand des Eintrags: 14.10.2016. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01596504	
017	Laniado Hospital (2016): LIX001 - A Pilot Single-Arm Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of Treatment With Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2 Patients With Failure of Other GLP-1 Analog (NCT02767596). Stand des Eintrags: 07.04.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02767596	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
018	Sanofi (2013): EFC12703 2012-003292-19 (EudraCT Number) U1111-1132-9156 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter, 24 Week Study Assessing the Safety and Efficacy of Lixisenatide in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Diabetes Treatment Regimen (NCT01798706). Stand des Eintrags: 18.04.2017. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01798706	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
^a Es liegen bisher keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen wurde.		

Tabelle 4-87: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
019	sanofi-aventis recherche & développement (2013): EFC12405 - A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine with or without metformin in patients with T2DM (2013-003132-79). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
020	sanofi-aventis recherche & développement (2016): EFC13794 - Metformin (alone or with Pioglitazone and/or SGLT2 inhibitors), Followed by a Fixed Ratio Combination Single-arm 26-Week Extension Period (2014-004850-32). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004850-32	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
021	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2009): EFC10781 - A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	metformin (2008-007335-40). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007335-40	
022	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2013): EFC12626 - A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine with or without metformin (2012-004096-38). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
023	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (2013): LanLyx - A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication (2013-003171-35). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
024	Medical University of Vienna / Medizinische Universität Wien (2014): LixiBit - Effects of once-daily administered GLP-1 Receptoragonist Lixisenatide in combination with basal Insulin on glycemic control in patients with type-2 diabetes mellitus not achieving therapeutic targets with premixed insulin strategy (2013-005334-37). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005334-37	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
025	sanofi-aventis Recherche et Développement (2011): ACT12374 - study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top of metformin in type 2 diabetic patients (2011-002090-36). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002090-36	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
026	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2012): PDY12625 - An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with insulin glargine with or without metformin. (2012-000027-40). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000027-40	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
027	VU University Medical Center (2014): DC2014ELIX001 - A phase 4, monocenter, randomized, open label, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist lixisenatide versus insulin glulisine on renal	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	physiology and biomarkers in insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes mellitus (2014-002178-35). [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002178-35	

Tabelle 4-88: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
028	sanofi-aventis Recherche & Développement (2010): EFC11319 - Estudio multicéntrico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos, para evaluar los eventos cardiovasculares durante el tratamiento con lixisenatide en pacientes con diabetes tipo 2 después de un Síndrome Coronario Agudo (EUCTR2009-012852-26-ES). Stand des Eintrags: 01.09.2012. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012852-26-ES	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
029	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): EFC6017 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week main treatment period and an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of pioglitazone in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with pioglitazone. - GETGOAL-P (EUCTR2007-005884-92-AT). Stand des Eintrags: 03.09.2012. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005884-92-AT	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
030	sanofi-aventis recherche & développement (2006): PDY6797 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of AVE0010 administered for 5 or 6 weeks, either once or twice daily, following dose escalation from 5 to 30 µg in Japanese and Caucasian type 2 diabetic patients not adequately controlled with sulfonylurea or sulfonylurea and metformin (EUCTR2006-003138-13-DE). Stand des Eintrags: 02.01.2013. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003138-13-DE	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
031	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): EFC6019 - A randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 versus exenatide on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin - GETGOAL-X (EUCTR2007-005883-28-SE). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005883-28-SE	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
032	University of Surrey (2013): LIXISL06684 Tobeallocatedlater - The effect of Lixisenatide on triacylglycerol and glucose metabolism in patients with type 2	Einschlusskriterium E1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	diabetes - Lixisenatide - effects on glucose and TG metabolism in type 2 diabetes (EUCTR2013-002826-22-GB). Stand des Eintrags: 02.10.2013. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002826-22-GB	(Patientenpopulation) nicht erfüllt
033	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): EFC10743 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in two titration regimens on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin. - GETGOAL-F1 (EUCTR2008-001002-16-DE). Stand des Eintrags: 01.04.2013. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001002-16-DE	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
034	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2009): EFC10781 - A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and metformin - GETGOAL DUO 1 (EUCTR2008-007335-40-SE). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007335-40-SE	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
035	sanofi-aventis (2010): PDY10931 - An open-label, randomized, two-arm parallel group study to compare the effects of 4-week QD treatment with lixisenatide or liraglutide on the postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin (EUCTR2009-017666-23-DE). Stand des Eintrags: 01.12.2012. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017666-23-DE	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
036	VU University Medical Center (2014): DC2014ELIX001 - A phase 4, monocenter, randomized, open label, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist lixisenatide versus insulin glulisine on renal physiology and biomarkers in insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes mellitus - ELIXIRS: Effect of LIXIsenatide on the Renal System (EUCTR2014-002178-35-NL). Stand des Eintrags: 02.08.2014. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002178-35-NL	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
037	Sanofi-Aventis Recherche&Développement (2008): EFC6015 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with sulfonylurea. - GETGOAL-S (EUCTR2007-005881-11-DE). Stand des Eintrags: 01.04.2013. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005881-11-DE	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
038	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2012): PKD11475 - A randomized, double-blind, placebo controlled trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of lixisenatide in paediatric (10 - 17 years old) and adult patients with type 2 diabetes (EUCTR2011-004584-67-DE). Stand des Eintrags: 01.12.2014. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004584-67-DE	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
039	sanofi-aventis Recherche et Développement (2011): ACT12374 - A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenter (EUCTR2011-002090-36-HU). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002090-36-HU	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
040	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): EFC6018 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 12-week study assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with type 2 diabetes not treated with antidiabetic agents. - GETGOAL-MONO (EUCTR2007-005887-29-BE). Stand des Eintrags: 01.07.2013. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005887-29-BE	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
041	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): EFC6014 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin. - GETGOAL-M (EUCTR2007-005880-80-DE). Stand des Eintrags: 01.04.2013. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005880-80-DE	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
042	Sanofi (2006): DRI6012 - A 13-week Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial Assessing the Safety, Tolerability and Efficacy of AVE0010 in Metformin-Treated Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT00299871). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299871	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
043	Sanofi (2010): 2010-019228-30 BDR11578 U1111-1116-8960 - A Randomized, Cross-over, Open, Euglycemic Clamp Study on the Relative Bioavailability and Activity of 0.6 U/kg Insulin Glargine and 20 µg Lixisenatide, Given as On-site Mix Compared to Separate Simultaneous Injections in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus (NCT01146678). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01146678	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
044	Sanofi (2013): SFY13476 U1111-1134-2695 - An Open-label, Multicenter 24-Week And 52-Week Study Assessing The Safety And Tolerability Of Lixisenatide In Monotherapy In Patients With Type 2 Diabetes (NCT01960179). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960179	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
045	Hokkaido University Hospital (2013): - (JPRN-UMIN000012697). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012697	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
046	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2009): EFC10780 - A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled with metformin. (EUCTR2008-007334-22-DE). Stand des Eintrags: 01.04.2013. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007334-22-DE	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
047	Sanofi (2012): EFC12382 U1111-1124-1213 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study With a 24-week Treatment Period Assessing the Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Basal Insulin With or Without Metformin (NCT01632163). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632163	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
048	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2012): PDY12625 - An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with insulin glargine with or without metformin. (EUCTR2012-000027-40-DE). Stand des Eintrags: 05.08.2014. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000027-40-DE	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
049	kobe university School of medicine (2014): - (JPRN-UMIN000012914). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012914	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
050	sanofi-aventis recherche & développement (2013): EFC12405 - A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine with or without metformin in patients with T2DM - LixiLan-L (EUCTR2013-003132-79-EE). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003132-79-EE	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
051	Sanofi (2013): LTS12809 U1111-1129-8754 - An Open-Label, Multicenter 52-Week Study Assessing the Safety and Tolerability of Lixisenatide in Combination With Oral Anti-Diabetic Treatment in Patients With Type 2 Diabetes (NCT01940965). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940965	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
052	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (2013): LanLyx - A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication (EUCTR2013-003171-35-DE). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003171-35-DE	
053	Dokkyomedical university nikko medical center (2015): - (JPRN-UMIN000017770). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017770	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
054	University of Oxford (2013): TRG12-05 - The effect of lixisenatide in type 1 diabetes - The LIXI study (EUCTR2013-002259-14-GB). Stand des Eintrags: 03.02.2014. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002259-14-GB	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
055	University of Fukui (2016): - (JPRN-UMIN000020509). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020509	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
056	Novo Nordisk A/S (2013): NN2211-3867 - Efficacy and safety of liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - LIRA-LIXI™ (EUCTR2012-004984-27-LT). Stand des Eintrags: 02.02.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004984-27-LT	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
057	VU University Medical Center (2014): DC2014ELIX001 - A Phase 4, Monocenter, Randomized, Open Label, Comparator-controlled, Parallel-group, Mechanistic Intervention Trial to Assess the Effect of 8-week Treatment With the Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Lixisenatide Versus Insulin Glulisine on Renal Physiology and Biomarkers in Insulin Glargine-treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02276196). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276196	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
058	Tokyo medical university, Department of Medicine, Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Gerontology (2015): - (JPRN-UMIN000017592). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017592	Einschlusskriterium E7 (Publikationstyp) nicht erfüllt
059	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): TDR14311 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose escalation, Study on Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lixisenatide in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled with Metformin and/or Basal Insulin (EUCTR2015-005789-42-ES). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005789-42-ES	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
060	Royal Adelaide Hospital (2014): 130419 - Effects of Lixisenatide on Gastric Emptying, Glycaemia and 'Postprandial' Blood Pressure in Type 2 Diabetes and Healthy Subjects. (NCT02308254). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308254	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
061	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2012): EFC12626 - A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine with or without metformin (EUCTR2012-004096-38-CZ). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004096-38-CZ	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
062	Hyogo College Of Medicine (2015): - (JPRN-UMIN000016628). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016628	Einschlusskriterium E5 (Studientyp) nicht erfüllt
063	sanofi-aventis recherche & développement (2016): EFC13794 - A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and Metformin (alone or with Pioglitazone and/or SGLT2 inhibitors), Followed by a Fixed Ratio Combination Single-arm 26-Week Extension Period - LixiLan-G (EUCTR2014-004850-32-SK). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004850-32-SK	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
064	Sanofi (2014): LIXISL06651 U1111-1159-5323 - A Randomized, Multicenter, Open-Label, Parallel-Group, 28 Days Phase IV Study Comparing The Postprandial Plasma Glucose Profile of Lixisenatide With That of Sitagliptin Add-On to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02200991). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200991	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
065	King's College London (2016): LAST - Effect of Lixisenatide on arterial stiffness in patients with diabetic nephropathy - LAST (EUCTR2016-001758-17-GB). Stand des Eintrags: 02.01.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001758-17-GB	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
066	Medical University of Vienna / Medizinische Universität Wien (2014): LixiBit - Effects of once-daily administered GLP-1 Receptoragonist Lixisenatide in combination with basal Insulin on glycemic control in patients with type-2 diabetes mellitus not achieving therapeutic targets with premixed insulin strategy - LixiBit (EUCTR2013-005334-37-AT). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005334-37-AT	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
067	Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute (2013): - (JPRN-UMIN000012024). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012024	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
068	Sanofi (2009): EudraCT:2008-003242-28 PDY10433 - Restoration of First Phase Insulin Release in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Subcutaneous Injection of 20 µg AVE0010 in a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Two-way Cross Over Intravenous Glucose Challenge Study. (NCT00931372). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931372	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
069	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (2013): LanLyx - A Bicentric Open-label, Randomized, Two-parallel-group Study Investigating the Impact of Combined Lantus Insulin Glargine) and Lyxumia(Lixisenatide) on Insulin Secretion and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled on Diet and Oral Antidiabetic Medication (NCT01910194). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910194	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
070	Osaka Rosai Hospital (2015): - (JPRN-UMIN000016959). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016959	Einschlusskriterium E5 (Studientyp) nicht erfüllt
071	Lund University (2013): 16 2012-004959-36 - Effect of Lixisenatide on Glucagon Secretion During Hypoglycemia in Patients With Insulin-treated Type 2 Diabetes (NCT02020629). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020629	Einschlusskriterium E5 (Studientyp) nicht erfüllt
072	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): TDR14311 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose escalation, Study on Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lixisenatide in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled with Metformin and/or Basal Insulin (EUCTR2015-005789-42-Outside-EU/EEA). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005789-42-Outside-EU/EEA	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
073	University Hospital, Gentofte, Copenhagen (2015): H-15004078 - The Impact of Lixisenatide on Postprandial Glucose Tolerance in Pancreatectomised Subjects -a Delineation of Extrapancreatic Effects (NCT02640118). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640118	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
074	Sanofi aventis US Inc. (2007): DRI6012 - A 13-week Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial Assessing the Safety, Tolerability and Efficacy of AVE0010 in Metformin-Treated Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus - ADVANCE (EUCTR2006-002847-96-BG). Stand des Eintrags: 06.02.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002847-96-BG	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
075	Sanofi (2016): PDY14115 U1111-1176-6235 - A Randomized, Open Label, Placebo-controlled, 4-sequence, 4-period, 4-treatment Crossover Study to Investigate the Postprandial Glucodynamic Response to Single Dose of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02713477). Stand des Eintrags: 01.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713477	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
076	Kobe University Graduate school of medicine (2013): - (JPRN-UMIN000010769). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010769	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
077	Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital (2014): - (JPRN-UMIN000014249). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014249	Einschlusskriterium E5 (Studientyp) nicht erfüllt
078	Central Adelaide Local Health Network (2016): - Effects of extended exposure to lixisenatide on gastric emptying and postprandial glycaemia in patients with type 2 diabetes treated with metformin (ACTRN12616001059459). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001059459	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
079	Sanofi (2010): EFC11321 U1111-1116-8938 - Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled by Metformin (With or Without Sulfonylurea): a Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study With 24-week Treatment Period (NCT01169779). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169779	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
080	Department of Endocrinology and Metabolism, Dokkyo Medical University (2015): - (JPRN-UMIN000017144). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017144	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
081	Sanofi (2014): LIXISL07016 U1111-1153-3774 - Effect of GLP-1 Receptors Agonist Lixisenatide on Postprandial Lipid Profile in Obese Type 2 Diabetic Patients (NCT02274740). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02274740	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
082	sanofi aventis S.p.A (2014): LIXISL07016 - Effects of GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide on Post-prandial Lipid Profile in Obese Type 2 Diabetic Patients (EUCTR2014-002263-15-IT). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002263-15-IT	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
083	Sanofi (2009): EFC10887 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study With a 24-Week Treatment Period	Einschlusskriterium E1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Assessing the Efficacy and Safety of AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Basal Insulin With or Without Sulfonylurea (NCT00866658). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866658	(Patientenpopulation) nicht erfüllt
084	Sanofi (2009): EFC10780 EudraCT:2008-007 334-22 - A Randomized, Double-blind, Double-dummy, 2-arm Parallel-group, Multicenter 24-week Study Comparing the Efficacy and Safety of AVE0010 to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 and Not Adequately Controlled With Metformin (NCT00976937). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976937	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
085	Sanofi (2009): LTS10888 - A Randomized, Open Label, Parallel-group (One-step Titration and Two-step Titration), Multicenter 52-Week Study Followed by a 24-Week Extension Assessing the Safety and Tolerability of AVE0010 Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes (NCT00905255). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905255	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
086	Sanofi (2013): 2012-003292-19 EFC12703 U1111-1132-9156 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter, 24 Week Study Assessing the Safety and Efficacy of Lixisenatide in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Diabetes Treatment Regimen (NCT01798706). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01798706	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
087	Sanofi-Aventis del Perú S.A., (2012): EFC11319 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE CARDIOVASCULAR OUTCOMES DURING TREATMENT WITH LIXISENATIDE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS AFTER AN ACUTE CORONARY SYNDROME EVENT (PER-047-12). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-047-12	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
088	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (2014): GI-Motil - Effects of Victoza® (Liraglutide) Versus Lyxumia® (Lixisenatide) on Gastroesophageal Reflux, Gastric Emptying and Gastric Acid Secretion (NCT02231658). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231658	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
089	Seoul National University Hospital (2016): H-1507-038-686 - Effects of a GLP-1 Receptor Agonist on Functional Activation and Connectivity of the Brain Measured by Functional MRI (NCT02745470). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745470	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
090	Laniado Hospital (2016): LIX001 - A Pilot Single-Arm Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of Treatment With Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2 Patients With Failure of Other GLP-1 Analog (NCT02767596). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02767596	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
091	Sanofi (2016): TDR14311 U1111-1176-6142 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation, Study on Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lixisenatide in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled With Metformin and/or Basal Insulin (NCT02803918). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02803918	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
092	Sanofi (2016): LPS14410 U1111-1172-3026 - International, Randomized, Open Label Study to Compare the Safety and Efficacy of Lixisenatide vs. Sulfonylurea on Top of Basal Insulin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects Who Elect to Fast During Ramadan (NCT02941367). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941367	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
093	Sanofi (2008): 2007-005886-36 EFC6016 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study With a 24-week Main Treatment Period and an Extension Assessing the Efficacy and Safety of AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Basal Insulin (NCT00715624). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715624	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
094	Sanofi (2012): 2011-002416-85 EFC12261 U1111-1118-0841 - A 24-week, Open-label, Randomized, 2-arm Parallel Group, Multinational, Multi-center Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lixisenatide Injected Prior to the Main Meal of the Day Versus Lixisenatide Injected Prior to Breakfast in Type 2 Diabetic Patients Not Adequately Controlled on Metformin (NCT01517412). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517412	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
095	Sanofi Aventis Recherche & Development, (2013): EFC12703 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 2-ARM PARALLEL-GROUP, MULTICENTER, 24-WEEK STUDY ASSESSING THE SAFETY AND EFFICACY OF LIXISENATIDE IN OLDER PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES INADEQUATELY CONTROLLED ON THEIR CURRENT DIABETES TREATMENT REGIMEN. (PER-029-13). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-029-13	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
096	sanofi-aventis Recherche & Development, (2010): EFC11319 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE CARDIOVASCULAR OUTCOMES DURING TREATMENT WITH LIXISENATIDE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS AFTER AN ACUTE CORONARY SYNDROME (PER-051-10). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-10	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
097	Population Health Research Institute (2017): REMIT-iGlarLixi - Remission Evaluation of a Metabolic Intervention for Type 2 Diabetes With iGlarLixi (NCT03130426). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130426	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
098	SanofiSynthelabo India Private Limited (2017): LPS14410, Version No- 1, Dated-27-July-2016 - International, randomized, open label study to compare the safety and efficacy of lixisenatide vs sulfonylurea on top of basal insulin treatment in Type 2 Diabetes Mellitus subjects who elect to fast during Ramadan - LixiRam (CTRI/2017/03/007979). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/007979	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
099	Sanofi (2016): EFC14112 U1111-1176-8357 - A Randomized, Active-controlled, Open Label, 2-treatment Arm, and Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Combination to Lixisenatide on Top of OADs in Japanese Patients With Type 2 DM With an Extension Period (NCT02749890). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02749890	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
100	Sanofi (2016): EFC14113 U1111-1176-8378 - A Randomized, Active-controlled, Open Label, 2-treatment Arm, and Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Combination to Insulin Glargine With Metformin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin and Oral Antidiabetic Drugs (NCT02752412). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752412	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
101	Sanofi (2016): EFC14114 U1111-1176-8450 - A Randomized, Active-controlled, Open Label, 2-treatment Arm, and Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Combination to Insulin Glargine on Top of OADs in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT02752828). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752828	Einschlusskriterium E7 (Publikationstyp) nicht erfüllt ^a
^a Es liegen bisher keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen wurde.		

Tabelle 4-89: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PharmNet.Bund

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
102	sanofi-aventis recherche & développement (2014): A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the InsulinGlargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults with Type 2Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist andMetformin (alone or with Pioglitazone and/or SGLT2 inhibitors), Followed by a Fixed Ratio Combination Single-arm 26-Week Extension Period (2014-004850-32). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
103	Novo Nordisk A/S (2012): Efficacy and safety of liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes (2012-004984-27). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
104	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (2013): A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication (2013-003171-35). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
105	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter, 24 week study assessing the safety and efficacy of lixisenatide in older patients with type 2 diabetes inadequately controlled on their current diabetes treatment regimen (2012-003292-19). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
106	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2012): A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine with or without metformin (2012-004096-38). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
107	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2012): An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with insulin glargine with or without metformin. (2012-000027-40). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
108	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2011): A randomized, double-blind, placebo controlled trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of lixisenatide in paediatric (10 - 17 years old) and adult patients with type 2 diabetes (2011-004584-67). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
109	sanofi-aventis Recherche et Développement (2011): A 24-week, open-label, randomized, 2-arm parallel group, multinational, multi-center clinical trial to compare the efficacy and safety of lixisenatide injected prior to the main meal of the day versus	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	lixisenatide injected prior to breakfast in type 2 diabetic patients not adequately controlled on metformin (2011-002416-85). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
110	sanofi-aventis Recherche et Développement (2011): A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top of metformin in type 2 diabetic patients (2011-002090-36). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
111	sanofi-aventis (2009): An open-label, randomized, two-arm parallel group study to compare the effects of 4-week QD treatment with lixisenatide or liraglutide on the postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin (2009-017666-23). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
112	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and metformin (2008-007335-40). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
113	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled with metformin. (2008-007334-22). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
114	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in two titration regimens on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin. (2008-001002-16). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
115	Sanofi -Aventis Recherche & Développement (2007): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week main treatment period and an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin. (2007-005886-36). [Zugriff: 05.01.2018]. URL:	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
116	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2007): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week main treatment period and an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of pioglitazone in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with pioglitazone (2007-005884-92). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
117	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2007): A randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 versus exenatide on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin (2007-005883-28). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
118	Sanofi-Aventis Recherche&Développement (2007): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with sulfonylurea. (2007-005881-11). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
119	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2007): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin. (2007-005880-80). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
120	sanofi-aventis recherche & développement (2006): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of AVE0010 administered for 5 or 6 weeks, either once or twice daily, following dose escalation from 5 to 30 µg in Japanese and Caucasian type 2 diabetic patients not adequately controlled with sulfonylurea or sulfonylurea and metformin (2006-003138-13). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
121	sanofi-aventis Recherche & Développement (2009): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate cardiovascular outcomes during treatment with lixisenatide in type 2 diabetic patients after an Acute Coronary Syndrome event (2009-012852-26). [Zugriff:	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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 4-90 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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LixiLan-O (EFC12404)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primären Ziele der Studie waren es, die Überlegenheit der Fixed Ratio Combination (FRC) aus Lixisenatid und Insulin glargin gegenüber Lixisenatid hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 30 und die Nicht-Unterlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 30 zu zeigen. Falls Nicht-Unterlegenheit vorlag, sollte die statistische Überlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 30 entsprechend der präspezifizierten Test-Hierarchie geprüft werden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der FRC aus Lixisenatid und Insulin glargin im Vergleich zu den Einzelsubstanzen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Diabetes unter einer Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika (OAD) nicht ausreichend kontrolliert war.</p> <p><u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung von 1170 Patienten im Verhältnis 2:2:1 (FRC:Insulin glargin:Lixisenatid), stratifiziert nach HbA1c-Wert (< 8 %; ≥ 8 %) bei Screening (Woche -1) und Anwendung eines zweiten OAD außer Metformin bei Screening (ja; nein).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsgruppe (N = 469): FRC (q. d., Verhältnis Insulin glargin:Lixisenatid 2 U:1 µg oder 3 U:1 µg, siehe Item 5) - Vergleichsgruppe (N = 467) Insulin glargin (10 – 60 U q. d.) - Vergleichsgruppe (N = 234^b) Lixisenatid (20 µg q. d.) <p><u>Dauer der Behandlung:</u> Nach 4-wöchiger Run-In-Phase 30 Wochen randomisierte Behandlungsphase.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab ein Amendment zum Studienprotokoll am 09.07.2014. Dabei ergaben sich folgende wesentliche Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausweitung von Einschlusskriterium I 01 auf Patienten mit DPP-4-Inhibitor-Vorbehandlung aufgrund der rapiden Zunahme der Verwendung von Arzneimitteln aus dieser Wirkstoffklasse - Änderung der Kreatinin-Clearance-Kategorien, die beim Screening erhoben wurden, sodass diese mit den aktualisierten Leitlinien von FDA und EMA übereinstimmten - Verhütungsmethoden für gebärfähige Frauen wurden nach einer Anfrage der dänischen Gesundheitsbehörden für Patientinnen in Dänemark klargestellt - Entfernen der Bedingung „hat mindestens eine Dosis des untersuchten Arzneimittels erhalten“ aus der Definition der mITT-Population aufgrund von Anmerkungen der Zulassungsbehörden, dass alle während der Studien gemessenen Werte (und nicht nur die während der Behandlung mit den untersuchten Arzneimitteln gemessenen Werte) in die Analyse des primären Endpunkts eingehen sollen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>I 01. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, der mindestens 1 Jahr vor der Screening-Visite diagnostiziert und für mindestens 3 Monate vor Visite 1 mit Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem 2. OAD, das ein Sulfonylharnstoff, ein Glinid, ein SGLT-2-Inhibitor oder ein DPP-4-Inhibitor sein konnte, behandelt worden waren und die unter dieser Behandlung nicht ausreichend kontrolliert waren</p> <p>Hinweis: Vor Protokolländerung 1 (09.07.2014) war eine Vorbehandlung mit DPP-4-Inhibitor nicht erlaubt.</p> <p>I 02. Unterschriebene Einverständniserklärung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>E 01. Minderjährig bei Screening-Visite</p> <p>E 02. Bei Screening-Visite HbA1c:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <7,5 % oder >10 % für Patienten, die zuvor mit Metformin allein behandelt worden waren - <7,0 % oder >9 % für Patienten, die zuvor mit Metformin und einem 2. OAD behandelt worden waren <p>E 03. Bei Screening-Visite Body-Mass-Index (BMI) ≤20 oder >40 kg/m²</p> <p>E 04. Vorgeschichte von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung</p> <p>E 05. Vorgeschichte von metabolischer Azidose einschließlich diabetischer Ketoazidose innerhalb von 1 Jahr vor der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening-Visite</p> <p>E 06. Nutzung von anderen OAD als den in den Einschlusskriterien genannten oder jeglicher injizierbaren blutzuckersenkenden Arzneimittel innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening</p> <p>E 07. Vorherige Behandlung mit Insulin (außer kurzzeitiger Behandlung aufgrund von vorübergehender Krankheit einschließlich Schwangerschaftsdiabetes; nach Einschätzung des Prüfarztes)</p> <p>E 08. Vorgeschichte des Abbruchs einer vorherigen Behandlung mit GLP-1-RA aufgrund von Sicherheit/Verträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit</p> <p>E 09. Nutzung von systemischen Glukokortikoiden (exklusive topische oder inhalierte Formen) über einen Zeitraum von insgesamt 1 Woche innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite</p> <p>E 10. Nutzung von Arzneimitteln zur Gewichtsabnahme innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite</p> <p>E 11. Nutzung jeglichen zu untersuchenden Arzneimittels innerhalb von 1 Monat oder 5 Halbwertszeiten vor der Screening-Visite, je nachdem, welches länger ist</p> <p>E 12. Patienten, die zuvor in einer klinischen Studie mit Lixisenatid oder der FRC teilgenommen hatten oder die zuvor Lixisenatid erhalten hatten</p> <p>E 13. Innerhalb der 6 Monate vor der Screening-Visite: Vorgeschichte von Schlaganfall, Myokardinfarkt, instabile Angina oder Herzversagen, das eine Krankenhauseinweisung erforderte</p> <p>E 14. Geplante koronare, karotide oder periphere Arterien-Revaskularisations-Prozedur während des Studienzeitraums</p> <p>E 15. Bekannte Vorgeschichte von Drogen- oder Alkohol-Abusus innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visite</p> <p>E 16. Unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 95 mmHg) bei der Screening-Visite</p> <p>E 17. Leiden/Situationen wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Leiden/Begleiterkrankungen, die die Untersuchung des primären Wirksamkeitsendpunkts verhindern (z. B. Hämoglobinopathie oder hämolytische Anämie, Verordnung von Blut- oder Plasmaprodukte innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite) - Patienten mit Leiden/Begleiterkrankungen, die eine sichere Teilnahme an der Studie verhindern (z. B. aktiver bösartiger Tumor, bedeutende systemische Erkrankung, Vorliegen klinisch signifikanter diabetischer Retinopathie oder Vorliegen eines Makulaödems, für das während des Studienzeitraums eine Behandlung erforderlich ist)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unfähigkeit, bestimmte Protokoll-Anforderungen zu erfüllen (z. B. geplante Visiten, Patienten, die nicht in der Lage sind, die Patientendokumente der Studie vollständig zu verstehen und auszufüllen etc.) - Patient war unkooperativ oder hatte ein Leiden, das zur Nicht-Compliance mit den Studienabläufen führen könnte (z. B. Patienten, die nicht in der Lage oder nicht Willens waren, Selbstinjektionen oder Blutzuckermessungen mit dem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Blutzuckermessgerät zuhause durchzuführen etc.) - Patient war der Prüfarzt oder ein nachrangiger Untersuchender, Studienassistent, Apotheker, Studienkoordinator, andere Mitarbeiter oder deren Familienangehörige, die direkt in die Umsetzung des Protokolls eingebunden waren <p>E 18. Laborerkenntnisse bei der Screening-Visite:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amylase und/oder Lipase: >3x des oberen Grenzwerts der Norm (<i>upper limit of normal</i>; ULN) des Laborwerts - Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST): >3x ULN - Gesamt-Bilirubin >1,5x ULN (außer bei Gilbert-Syndrom) - Calcitonin ≥ 20 pg/ml (5,9 pmol/l) - Hämoglobin <10,5 g/dl oder Neutrophile <1500/mm³ oder Thrombozyten <100 000/mm³ - Positiver Test für Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen oder Hepatitis-C-Antikörper - Positiver Serum-Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen <p>E 19. Jeglicher technischer/administrativer Grund, der es unmöglich machte, den Patienten in der Studie zu randomisieren</p> <p>E 20. Die Zielzahl an randomisierten Patienten wurde erreicht</p> <p><i>Ausschlusskriterien mit Bezug zum aktiven Komparator und/oder den vorgeschriebenen Begleittherapien</i></p> <p>E 21. Jegliche Kontraindikation für Metformin entsprechend der lokalen Anwendungsbeschreibung (z. B. Nierenfunktionsstörung definiert als Kreatinin >1,4 mg/dl bei Frauen, >1,5 mg/dl bei Männern oder Kreatinin-Clearance <60 ml/min)</p> <p><i>Ausschlusskriterien mit Bezug zum untersuchten Arzneimittel (fixed ratio combination)</i></p> <p>E 22. Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>E 23. Gebärfähige Frauen, die keine hochwirksame Verhütungsmethode einsetzten und/oder die nicht in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lage oder nicht Willens waren, einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen</p> <p>E 24. Klinisch relevante Vorgeschichte einer gastrointestinalen Krankheit, die mit anhaltender Übelkeit und Erbrechen assoziiert war, einschließlich (aber nicht beschränkt auf): Gastroparese, instabile (d. h. sich verschlechternde) oder nicht kontrollierte (d. h. anhaltende Übelkeit und Erbrechen) gastroösophageale Refluxkrankheit die medizinische Behandlung erfordert innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visite</p> <p>E 25. Vorgeschichte von Pankreatitis (außer die Pankreatitis stand in Bezug zu Gallensteinen und wurde mit Cholecystektomie behandelt), Pankreatitis während vorheriger Behandlung mit Inkretin-Therapien, chronischer Pankreatitis, Pankreatektomie, Magen-/gastrische Operation</p> <p>E 26. Persönliche oder unmittelbar familiäre Vorgeschichte von medullärem Schilddrüsenkrebs oder genetische Leiden, die für medullären Schilddrüsenkrebs prädisponieren (z. B. multiple endokrine Neoplasie-Syndrome)</p> <p>E 27. Kontraindikation für Insulin glargin oder Lixisenatid entsprechend des lokalen Labels (falls anwendbar). Vorgeschichte von Überempfindlichkeit für Insulin glargin oder einen der Hilfsstoffe. Vorgeschichte von allergischen Reaktionen auf jegliche GLP-1-RA in der Vergangenheit oder auf Metacresol</p> <p>Zusätzliche Ausschlusskriterien am Ende der Screening-Phase vor Randomisierung</p> <p>E 28. Nutzung von SU, Glinid, SGLT-2-Inhibitor oder DPP-4-Inhibitor nach Beginn der Run-In-Phase (ab Visite 2) Hinweis: Nutzung eines DPP-4-Inhibitors untersagt nach Protokolländerung 1 (09.07.2014).</p> <p>E 29. HbA1c in Woche -1: <7 % und >10 %</p> <p>E 30. Maximale verträgliche Metformin-Dosis <1500 mg/Tag</p> <p>E 31. Nüchternplasmaglukose (fasting plasma glucose, FPG) >250 mg/dl (13,9 mmol/l) bei Visite 4 (Woche -1)</p> <p>E 32. Amylase und/oder Lipase >3x ULN bei Visite 4 (Woche -1)</p> <p>E 33. Patienten mit jeglichem UE, das nach Einschätzung des Prüfarztes den Einschluss in die offene randomisierte Behandlungsphase ausschloss</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>273 Zentren (randomisierte und behandelte Patienten in 240 Zentren) in 23 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, Ukraine, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA))</p>
5	Interventionen	<u>Zu untersuchende Arzneimittel</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>- FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (N = 469)</p> <p>Anwendung mittels 2 vorab befüllten SoloStar[®]-Fertigpens mit 2 unterschiedlichen, im Wirkstoffverhältnis festgesetzten Dosierungsoptionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pen A mit einem festgesetzten Wirkstoffverhältnis von 2 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid. Mit diesem Pen war die Applikation täglicher Kombinationsdosen von 10 U Insulin glargin/5 µg Lixisenatid bis 40 U Insulin glargin/20 µg Lixisenatid möglich - Pen B mit einem festgesetzten Wirkstoffverhältnis von 3 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid. Mit diesem Pen war die Applikation täglicher Kombinationsdosen von 30 U Insulin glargin/10 µg Lixisenatid bis 60 U Insulin glargin/20 µg Lixisenatid möglich <p>Die maximale tägliche Dosis der FRC war 60 U/20 µg bei Anwendung von Pen B.</p> <p>Die FRC wurde von den Patienten selbst einmal täglich am Morgen in der Stunde vor dem Frühstück appliziert. Die initiale tägliche Dosis, die mit Pen A verabreicht wurde, betrug 10 U Insulin glargin/5 µg Lixisenatid. Diese Dosis wurde während der ersten Woche der Behandlung konstant gehalten. Anschließend wurde die Dosis so titriert, dass, bei Vermeidung von Hypoglykämien, ein selbst gemessener FPG von 80 bis 100 mg/dl erreicht und aufrechterhalten werden konnte.</p> <p>Pen A wurde für Dosen zwischen 10 U und 40 U Insulin glargin täglich benutzt, Pen B für Dosen zwischen 41 U und 60 U Insulin glargin täglich. Im Bereich zwischen 30 U und 40 U war es möglich, entweder Pen A oder Pen B zu verwenden. In diesem Bereich sollte Pen A verwendet werden, solange das Arzneimittel gut vertragen wurde. Andernfalls (z. B. andauernde Übelkeit und/oder Erbrechen) konnte Pen B verwendet werden.</p> <p>- Insulin glargin (N = 467)</p> <p>Insulin glargin wurde von den Patienten selbst einmal täglich zu einer beliebigen Tageszeit, aber jeden Tag ungefähr zu derselben Tageszeit, mit einem vorab befüllten SoloStar[®]-Fertigpen appliziert. Die initiale tägliche Dosis betrug 10 U. Diese Dosis wurde während der ersten Woche der Behandlung konstant gehalten. Anschließend wurde die Dosis so titriert, dass, bei Vermeidung von Hypoglykämien, ein selbst gemessener FPG von 80 bis 100 mg/dl erreicht und aufrechterhalten werden konnte. Die maximale tägliche Dosis von Insulin glargin betrug 60 U.</p> <p>- Lixisenatid (N = 234)</p> <p>Lixisenatid wurde von den Patienten selbst einmal täglich am Morgen in der Stunde vor dem Frühstück oder dem Abendessen mit einem vorab befüllten Fertigpen (Lixisenatid-Pen) appliziert. Die initiale tägliche Dosis betrug 10 µg Lixisenatid einmal täglich. Mit dieser Startdosis wurde die Behandlung für 2 Wochen konstant</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gehalten und dann mit einer Erhaltungsdosis von 20 µg einmal täglich fortgesetzt.</p> <p>Bei Unverträglichkeit der Erhaltungsdosis wurde die Dosis auf 10 µg gesenkt und ein weiterer Versuch der Dosissteigerung wurde innerhalb von 4 Wochen und vor Visite 12 (Behandlungswoche 8) unternommen. Wenn das Arzneimittel weiterhin unverträglich war, wurde die Behandlung mit einer Erhaltungsdosis von 10 µg fortgesetzt.</p> <p><u>Begleitmedikation</u></p> <p>Metformin war vorgeschriebene Hintergrundtherapie während der Studie. Andere OAD, die vor der Studie eingenommen worden waren, wurden ab Visite 2 abgesetzt. Während der Run-In-Phase wurde die Metformin-Dosis wöchentlich erhöht bis eine tägliche Dosis von mindestens 2000 µg Metformin oder die maximal tolerierte Dosis erreicht war. Damit ein Patient randomisiert wurde, musste die maximal tolerierte Dosis ≥ 1500 mg/Tag betragen. Die so eingestellte Dosis wurde bis zum Ende der Studie beibehalten, sofern keine spezifischen Sicherheitsbedenken bezüglich dieser Behandlung auftraten.</p> <p><u>Rescue Therapy</u></p> <p>Falls alle selbstgemessenen FPG-Werte an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oberhalb der für die jeweilige Behandlungsgruppe und den jeweiligen Studienzeitraum festgelegten Schwelle lagen, wurde eine FPG-Messung (und nach Woche 12 eine HbA1c-Messung) durch das Zentrallabor veranlasst. Die festgelegten Schwellenwerte waren wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nur für die Lixisenatid-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> - Zwischen Woche 0 (Tag 1) und Woche 8: FPG >270 mg/dl - Für alle 3 Behandlungsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> - Zwischen Woche 8 und Woche 12: FPG >240 mg/dl - Zwischen Woche 12 und Woche 30: FPG >200 mg/dl oder HbA1c >8 % <p>Falls die FPG- oder HbA1c-Werte oberhalb dieser Schwellenwerte lagen und mittels angemessener Therapieanpassungen nicht gesenkt werden konnten oder eine tägliche FRC-Dosis >60 U/20 µg bzw. eine tägliche Insulin-glargin-Dosis >60 U notwendig waren, um den FPG und/oder den HbA1c unter den jeweiligen Schwellenwert zu senken, sollte eine <i>Rescue Therapy</i> eingeleitet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der FRC-Gruppe und der Insulin-glargin-Gruppe wurde empfohlen, der Therapie ein kurzwirksames Insulin (wenn verfügbar Insulin glulisin) hinzuzufügen. Dieses wurde mit einer täglichen Anwendung vor der Hauptmahlzeit des Tages begonnen. - In der Lixisenatid-Gruppe war die Wahl der <i>Rescue Therapy</i> dem Prüfarzt freigestellt.
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Ziel der Studie:</u></p> <p>Nachweis der Überlegenheit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber Lixisenatid allein hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Werts sowie Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber Insulin glargin allein hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Werts.</p> <p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 30 <p><u>Sekundäre Ziele der Studie:</u></p> <p>Untersuchung des Effekts der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber Insulin glargin oder Lixisenatid allein auf weitere Wirksamkeitsparameter</p> <p>Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungen</p> <p>Untersuchung der Bildung von anti-Lixisenatid- und/oder anti-Insulin-glargin-Antikörpern</p> <p>Pharmakokinetische Untersuchung der Lixisenatid-Plasmakonzentration (FRC- und Lixisenatid-Gruppen)</p> <p>Untersuchung des Effekts der Behandlung auf patientenberichtete Ergebnisparameter</p> <p>Untersuchung des allgemeinen Ansprechens der Patienten auf die Behandlung anhand globaler Bewertungsskalen zur Einschätzung der Behandlungseffektivität durch den Patienten und den Prüfarzt</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten, die in Woche 30 einen HbA1c $\leq 6,5$ % erreichen - Anteil der Patienten, die in Woche 30 einen HbA1c < 7 % erreichen - Änderung in der 2-Stunden postprandialen Plasmaglukose (PPG) und Anstieg der Plasmaglukose bei standardisierter Testmahlzeit von Baseline bis Woche 30 - Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 30 - Änderung des FPG von Baseline bis Woche 30 - Änderung im 7-Punkte-SMPG-Profil von Baseline bis Woche 30 - Anteil der Patienten, die in Woche 30 ohne Zunahme des Körpergewichts einen HbA1c < 7 % erreichen - Anteil der Patienten, die in Woche 30 ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien in der 30-wöchigen offenen Behandlungsphase einen HbA1c < 7 % erreichen - Anteil der Patienten, die in Woche 30 ohne Zunahme des Körpergewichts und ohne dokumentierte symptomatische Hypoglykämien in der 30-wöchigen offenen Behandlungsphase einen HbA1c < 7 % erreichen - Insulin-glargin-Dosis in Woche 30 (nur in der FRC und der Insulin-glargin-Gruppe)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten, die in der 30-wöchigen offenen Behandlungsphase <i>Rescue Therapy</i> benötigen <p>Sicherheitszielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Hypoglykämien (bestätigt, schwer, wahrscheinlich) - Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE, UE von besonderem Interesse, UE, die besonders monitort und auf speziellen eCRF berichtet werden mussten, besondere, zu untersuchende UE - Sicherheitslaborwerte - Vitalwerte und körperliche Untersuchung - Elektrokardiogramm - Immunogenität: Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status (AIA) und/oder Anti-Lixisenatid-Antikörper-Status (ADA), je nach Behandlungsgruppe <p>Pharmakokinetische Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lixisenatid-Plasmakonzentration vor und nach der erstmaligen Injektion des jeweiligen Arzneimittels an Tag 1 sowie nach der letzten Injektion am Ende der Behandlungsphase in Woche 30 (FRC- und Lixisenatid-Gruppen) <p>Patientenberichtete Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment related impact measure – diabetes (TRIM-D) an Baseline und Woche 30 - EuroQol-five dimension (EQ-5D) an Baseline und Woche 30 - Impact of Weight on Quality of Lite-Lite (IWQoL-Lite) an Baseline und Woche 30
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Amendment zum Studienprotokoll vom 09.07.2014 wurden folgende wesentliche Änderungen der Zielkriterien vorgenommen:</p> <p>Aufgrund eines Kommentars der Gesundheitsbehörden wurde das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 30 anhand aller gemessenen Werte ausgewertet, auch solcher, die nach Abbruch der Behandlung oder Einleitung einer <i>Rescue Therapy</i> gemessen wurden (ursprünglich geplant: Auswertung anhand der Werte, die während der Behandlung gemessen wurde).</p> <p>Aufgrund eines Kommentars der Gesundheitsbehörden wurde der hierarchischen statistischen Testprozedur ein Test auf Überlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich des Zielkriteriums Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 30 hinzugefügt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Planung der Fallzahlen basierte auf der primären Zielvariablen Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 30, wobei folgende Annahmen getroffen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine allgemeine Standardabweichung von 1,1 % - Eine wahre Differenz von 0 % und eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,3 % zwischen der FRC aus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber Insulin glargin allein</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine mittlere Differenz von 0,4 % zwischen der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber Lixisenatid allein - Ein t-Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % mit einer Power von mindestens 95 % <p>Auf Grundlage dieser Annahmen wurden 1125 Patienten (FRC: 450; Insulin glargin: 450; Lixisenatid: 225) für die Studie benötigt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines Interactive-Voice/Web-Response-Systems (IVRS/IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:1 und war stratifiziert nach HbA1c-Wert zu Visite 4 (Woche -1; <8 %; ≥8 %) und nach Nutzung eines zweiten OAD zu Screening (ja; nein).
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	Nach der Run-In-Phase wurde jedem Patienten zentral vom IVRS/IWRS eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der drei Studienarme zugewiesen wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Liste der Randomisierungsnummern der Behandlungskits wurde zentral von Sanofi erstellt. Der Biostatistiker der Studie erstellte das Randomisierungsschema (inklusive Stratifizierung) und übermittelte es an das IVRS/IWRS. Das IVRS/IWRS erstellte anschließend die Patienten-Randomisierungsliste, gemäß derer die Patienten den Studienarmen zugeteilt wurden.
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?	Da es sich um eine offene Studie handelte, waren weder Patienten noch Ärzte verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Nicht relevant

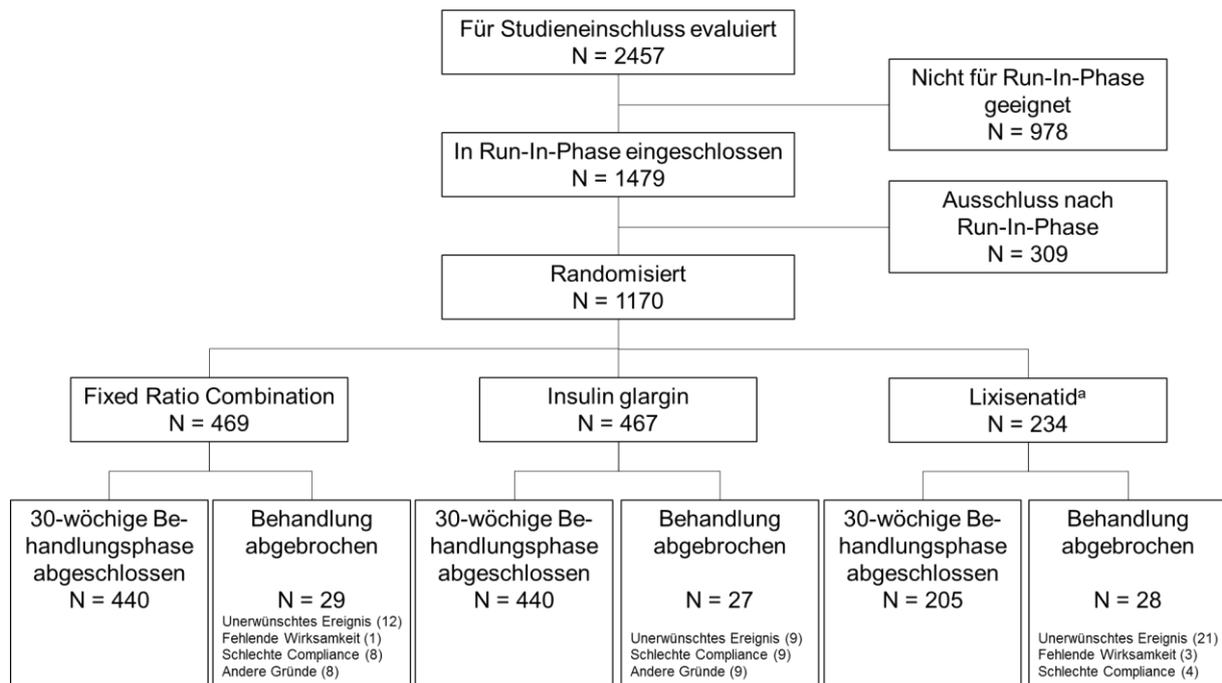
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Randomisierte Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben hatten und denen durch das IVRS/TWRS ein Behandlungskit zugeteilt worden war, unabhängig davon, ob das Behandlungskit verwendet wurde. <p>Modified Intent-to-Treat-(mITT-)Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Baseline- und eine Post-Baseline-Messung eines primären oder sekundären Endpunkts aufwiesen, unabhängig von der Compliance mit dem Protokoll und den Abläufen der Studien. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden waren, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten. <p>Safety-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Patienten, die mindestens eine Dosis eines der untersuchten Arzneimittel erhalten hatten, unabhängig davon, welche Menge des Arzneimittels tatsächlich verabreicht worden war. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten hatten. <p>Pharmakokinetische Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine valide Plasmamessung von Lixisenatid aufwiesen. <p><u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u></p> <p>Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 30:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der adjustierten mittleren Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 30 sowie der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen inklusive 95 % Konfidenzintervall mittels eines gemischten Modells mit Messwertwiederholungen (<i>mixed-effect model with repeated measures</i>, MMRM) innerhalb eines Missing-at-Random-Frameworks mit den festen Effekt-Termen Behandlungsgruppe (FRC; Insulin glargin; Lixisenatid), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8 %; ≥8 %), Randomisierungsstratum 2. OAD bei Screening (ja; nein), Visite (Woche 8; Woche 12; Woche 24; Woche 30), Interaktionsterm Behandlung*Visite und Land sowie der Kovariate HbA1c-Wert*Visite - Die ko-primäre Hypothese der Überlegenheit der FRC gegenüber Lixisenatid allein wurde mit einem 2-seitigen statistischen Test zu einem α-Niveau von 0,05 getestet. - Die ko-primäre Hypothese der Nicht-Unterlegenheit der FRC gegenüber Insulin glargin allein wurde mit einem 1-seitigen statistischen Test zu einem α-Niveau von 0,025

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,3 % HbA1c getestet.</p> <p>Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 30:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der adjustierten mittleren Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 30 sowie der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen inklusive 95 % Konfidenzintervall mittels eines MMRM ähnlich dem beim primären Endpunkt verwendeten Modell - Die Hypothese der Überlegenheit der FRC gegenüber Lixisenatid allein oder Insulin glargin allein wurde mit einem 2-seitigen statistischen Test zu einem α-Niveau von 0,05 getestet. <p>Sicherheitszielkriterien inklusive Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Sicherheitsanalysen waren deskriptiv, es wurden keine statistischen Tests angewendet - Die Zeit bis zum Auftreten einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie wurde mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt <p>Patientenberichtete Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der mittleren Änderungen und adjustierten mittleren Änderungen der TRIM-D-, EQ-5D-3L- und IWQoL-Lite-Werte von Baseline bis Woche 30 sowie der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen inklusive 95 % Konfidenzintervall mittels eines MMRM ähnlich dem beim primären Endpunkt verwendeten Modell
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für den primären Endpunkt „Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 30“ waren folgende deskriptive Subgruppenanalysen a priori geplant und wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<50; 50 – 65; ≥65) - Geschlecht - Land - Rasse (kaukasisch/weiß; schwarz; asiatisch/orientalisch; sonstige) - Ethnie (hispanisch; nicht hispanisch) - Body-Mass-Index an Baseline (<30 kg/m²; ≥30 kg/m²) - HbA1c an Baseline (<8 %; ≥8 %) - Nutzung eines zweiten OAD bei Screening (ja; nein) - Anti-Lixisenatid-Antikörper-Status (positiv; negativ) - Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status (positiv; negativ) - Anti-Lixisenatid-Antikörper-Titer nach 30 Wochen (<LLOQ (<i>lower limit of quantification</i>), ≥LLOQ bis ≥100 nmol/l, >100 nmol/l) <p>Für die Sicherheitszielkriterien „bestätigte symptomatische Hypoglykämien“ und „allergische Reaktionen gemäß Einschätzung des Allergic Reaction Assessment Committees (ARAC)“ waren folgende deskriptive Subgruppenanalysen a</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>priori geplant und wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<50; 50 – 65; ≥65) - Geschlecht - Rasse (kaukasisch/weiß; schwarz; asiatisch/orientalisch; sonstige) - Anti-Lixisenatid-Antikörper-Status (positiv; negativ) - Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status (positiv; negativ) <p>Für das Sicherheitszielkriterium „häufige TEAE“ waren folgende deskriptive Subgruppenanalysen a priori geplant und wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<50; 50 – 65; ≥65) - Geschlecht - Rasse (kaukasisch/weiß; schwarz; asiatisch/orientalisch; sonstige) <p>Für die Sicherheitszielkriterien „alle TEAE“ und „Reaktionen am Injektionsort“ waren folgende deskriptive Subgruppenanalysen a priori geplant und wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-Lixisenatid-Antikörper-Status (positiv; negativ) - Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status (positiv; negativ) <p>Für den primären Endpunkt sowie für die sekundären Zielkriterien „mittlere tägliche Insulin-glargin-Dosis“, „Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 30“, „Änderung des 2 Stunden postprandialen Anstiegs des selbstgemessenen Blutzuckerwerts von Baseline zu Woche 30“, „mittlerer Blutzuckerwert im Mahlzeitentest“ und „Änderung des Nüchternblutzuckerwerts von Baseline zu Woche 30“ wurde zusätzlich post hoc folgende deskriptive Subgruppenanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Finale Insulindosis (<10 U; ≥10 U bis <20 U; ≥20 U bis <30 U; ≥30 U bis <40 U; >40 U bis ≤60 U; >60 U)
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	<p>a) FRC: N = 469 Insulin glargin: N = 467 Lixisenatid: N = 234</p> <p>b) FRC: N = 469 Insulin glargin: N = 467 Lixisenatid: N = 233</p> <p>c) FRC: N = 468 Insulin glargin: N = 466 Lixisenatid: N = 233</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient ins Screening eingeschlossen: 12.02.2014 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 17.06.2015 Behandlungsdauer 30 Wochen Nachbeobachtungszeit 3 Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		
b: ein Patient wurde in die Lixisenatid-Gruppe randomisiert, erhielt jedoch keine Studienmedikation		

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



a: Ein Patient wurde in die Lixisenatid-Gruppe randomisiert, erhielt jedoch keine Studienmedikation.

Abbildung 4-7: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie LixiLan-O (EFC12404)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LixiLan-O (EFC12404)

Studie: LixiLan-O (EFC12404)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
sanofi-aventis groupe (2015): EFC12404 (LixiLan-O) Clinical Study Report	-

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:

Die Studie LixiLan-O (EFC12404) ist eine offene, randomisierte parallele Vergleichsgruppenstudie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 2:2:1 und war stratifiziert nach Baseline HbA1c-Wert (< 8 %; ≥ 8 %) und Nutzung eines 2. OAD bei Screening (ja; nein). Die Randomisierungsliste wurde zentral von dem für die Studie zuständigen Biostatistiker erzeugt und an das Interactive-Voice/Web-Response-System (IVRS/IWRS) übermittelt.

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:

Die Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen erfolgte mit Hilfe eines Interactive-Voice/Web-Response-Systems (IVRS/IWRS) gemäß der Randomisierungsliste.

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:

LixiLan-O (EFC12404) ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Studienergebnis verzerrende Aspekte.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral in einem stratifizierten Verfahren erstellt. Mit Hilfe eines IVRS/IWRS erfolgte die Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen, wodurch eine adäquate Verdeckung der Randomisierung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Trotz des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Studie daher insgesamt als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anzahl der Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis eines der untersuchten Arzneimittel erhalten hatten, unabhängig davon, welche Menge des Arzneimittels tatsächlich verabreicht worden war. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten hatten (Safety-Population).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, es handelt sich jedoch um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation. Da keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Baseline- und eine Post-Baseline-Messung eines primären oder sekundären Endpunkts aufwiesen, unabhängig von der Compliance mit dem Protokoll und den Abläufen der Studien. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden waren, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten. Die so festgelegte modifizierte Intent-to-Treat-(mITT-)Population entspricht dem Full Analysis Set (FAS). Die Betrachtung dieser Population ist im Fall der vorliegenden Studie adäquat, da nur eine sehr geringe Anzahl randomisierter Patienten nicht in der mITT-Population enthalten war (Randomisierte Population: 1170 Patienten; mITT-Population: 1167 Patienten).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, es handelt sich jedoch um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunkts adäquat umgesetzt. Da zudem keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Baseline- und eine Post-Baseline-Messung eines primären oder sekundären Endpunkts aufwiesen, unabhängig von der Compliance mit dem Protokoll und den Abläufen der Studien. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden waren, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten. Die so festgelegte modifizierte Intent-to-Treat-(mITT-)Population entspricht dem Full Analysis Sets (FAS). Die Betrachtung dieser Population ist im Fall der vorliegenden Studie adäquat, da nur eine sehr geringe Anzahl randomisierter Patienten nicht in der mITT-Population enthalten war (Randomisierte Population: 1170 Patienten; mITT-Population: 1167 Patienten).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, es handelt sich jedoch um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunkts adäquat umgesetzt. Da zudem keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Mittlere Änderung der EQ-5D-3L (VAS) von Baseline bis Woche 30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Baseline- und eine Post-Baseline-Messung eines primären oder sekundären Endpunkts aufwiesen, unabhängig von der Compliance mit dem Protokoll und den Abläufen der Studien. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden waren, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten. Die so festgelegte modifizierte Intent-to-Treat-(mITT-)Population entspricht dem Full Analysis Sets (FAS). Die Betrachtung dieser Population ist im Fall der vorliegenden Studie adäquat, da nur eine sehr geringe Anzahl randomisierter Patienten nicht in der mITT-Population enthalten war (Randomisierte Population: 1170 Patienten; mITT-Population: 1167 Patienten).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunkts adäquat umgesetzt. Es lagen keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts jedoch als hoch einzustufen.

Endpunkt: Mittlere Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts von Baseline bis Woche 30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Baseline- und eine Post-Baseline-Messung eines primären oder sekundären Endpunkts aufwiesen, unabhängig von der Compliance mit dem Protokoll und den Abläufen der Studien. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden waren, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten. Die so festgelegte modifizierte Intent-to-Treat-(mITT-)Population entspricht dem Full Analysis Sets (FAS). Die Betrachtung dieser Population ist im Fall der vorliegenden Studie adäquat, da nur eine sehr geringe Anzahl randomisierter Patienten nicht in der mITT-Population enthalten war (Randomisierte Population: 1170 Patienten; mITT-Population: 1167 Patienten).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunkts adäquat umgesetzt. Es lagen keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts jedoch als hoch einzustufen.

Endpunkt: Mittlere Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts von Baseline bis Woche 30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Baseline- und eine Post-Baseline-Messung eines primären oder sekundären Endpunkts aufwiesen, unabhängig von der Compliance mit dem Protokoll und den Abläufen der Studien. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden waren, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten. Die so festgelegte modifizierte Intent-to-Treat-(mITT-)Population entspricht dem Full Analysis Sets (FAS). Die Betrachtung dieser Population ist im Fall der vorliegenden Studie adäquat, da nur eine sehr geringe Anzahl randomisierter Patienten nicht in der mITT-Population enthalten war (Randomisierte Population: 1170 Patienten; mITT-Population: 1167 Patienten).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunkts adäquat umgesetzt. Es lagen keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts jedoch als hoch einzustufen.

Endpunkt: Gesamtrate TEAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis eines der untersuchten Arzneimittel erhalten hatten, unabhängig davon, welche Menge des Arzneimittels tatsächlich verabreicht worden war. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten hatten (Safety-Population).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts jedoch als hoch einzustufen.

Endpunkt: Schwerwiegende TEAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis eines der untersuchten Arzneimittel erhalten hatten, unabhängig davon, welche Menge des Arzneimittels tatsächlich verabreicht worden war. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten hatten (Safety-Population).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Da der Endpunkt jedoch nach eindeutig definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurde, ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch das offene Studiendesign unwahrscheinlich. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation. Da keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur

Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: TEAE, die zum Studienabbruch führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis eines der untersuchten Arzneimittel erhalten hatten, unabhängig davon, welche Menge des Arzneimittels tatsächlich verabreicht worden war. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten hatten (Safety-Population).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation. Es lagen keine

anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts jedoch als hoch einzustufen.

Endpunkt: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis eines der untersuchten Arzneimittel erhalten hatten, unabhängig davon, welche Menge des Arzneimittels tatsächlich verabreicht worden war. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten hatten (Safety-Population).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, wurde jedoch durch die objektiv bestimmbare Messung des Blutzuckers validiert. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der

Studienpopulation. Da keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Schwere symptomatische Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-O (EFC12404) war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis eines der untersuchten Arzneimittel erhalten hatten, unabhängig davon, welche Menge des Arzneimittels tatsächlich verabreicht worden war. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten hatten (Safety-Population).

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:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Aufgrund der Schwere der Symptome und der gemäß Definition des Endpunkts notwendigen Beteiligung einer zweiten Person hat die

fehlende Verblindung des Patienten jedoch keinen Einfluss auf die Erhebung des Endpunkts. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation. Da keine anderen (endpunktspezifischen) Aspekte vorliegen, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzustufen.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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