

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 B

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	35
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	36
4.2.5.2.3 Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.5.1 Methodik der Subgruppenanalysen.....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 Endpunkte.....	74

4.3.1.3.1.1	Anzahl der Todesfälle – RCT	74
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 des IWQoL-Lite-Gesamtwerts – RCT	88
4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT	95
4.3.1.3.1.6	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien – RCT	112
4.3.1.3.1.7	Schwere symptomatische Hypoglykämien – RCT	116
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	119
4.3.1.3.2.1	Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Änderung des HbA1c- Werts	126
4.3.1.3.2.2	Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Änderung des IWQoL- Werts	132
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	142
4.3.2	Weitere Unterlagen	146
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	146
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	146
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	146
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	147
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	147
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	149
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	150
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	150
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	150
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	151
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	165
4.3.2.3.3.1	Endpunkte	166
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	253
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	257
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	257
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	257
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	264
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	265
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	265
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	265
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	266

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	266
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	267
4.7	Referenzliste.....	268
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	274
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	280
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	283
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	285
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	304
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	331

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien	28
Tabelle 4-3: Operationalisierung und Analyse der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier.....	43
Tabelle 4-4: A priori und post hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte.....	48
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Alter, Geschlecht – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population) – Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Rasse, Ethnie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – HbA1c, BMI – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Dauer des Diabetes, OAD bei Screening und Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Basalinsulin bei Screening – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Insulin glargin bei Baseline, kardiovaskuläre Vorerkrankung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Anzahl der Todesfälle	75

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl der Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
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 IWQoL-Lite-Gesamtwerts	89
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-31: Berücksichtigungsanteil des IWQoL-Lite nach Erhebungszeitpunkt.....	90
Tabelle 4-32 Ergebnisse für Änderung des Werts des IWQoL-Lite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-33: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	96
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-35: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-36 Ergebnisse für unerwünschte gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-37: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene	104
Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene mit Inzidenz ≥ 1 % (exklusive Gastrointestinale Erkrankungen).....	108
Tabelle 4-39: Operationalisierung der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien	113
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte symptomatische Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-41: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-42: Operationalisierung der schweren symptomatischen Hypoglykämien.....	117
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere symptomatische Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117

Tabelle 4-44: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit.....	121
Tabelle 4-45: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum IWQoL-Lite.....	123
Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts nach Ethnie II (<i>ethnicity</i>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts nach Dauer der Diabetes-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts nach Dauer der Insulintherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Gesamtwerts nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Werts der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne Selbstbewusstsein nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Einschränkungen im öffentlichen Leben“ nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Arbeit“ nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	147
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	147
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	148
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	148
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	149
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	151
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	152
Tabelle 4-62: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-63: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-64: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Alter, Geschlecht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population) – Region – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Rasse, Ethnie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – HbA1c, Metformin Vorbehandlung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – BMI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Diabetes Typ2 Erkrankung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Insulin-Therapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Kombination von 2 OAD bei Screening – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – diabetische Retinopathie, diabetische Neuropathie, Blindheit diabetisch – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-74: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Kardiovaskuläre Vorerkrankung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-75: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Anzahl der Todesfälle	167
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl der Todesfälle in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Anzahl der Todesfälle aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Änderung des HbA1c-Werts.....	172
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des HbA1c-Werts in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Änderung des Körpergewichts.....	177

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des Körpergewichts in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Änderung des Körpergewichts aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS).....	181
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-88: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-3L (VAS) nach Erhebungszeitpunkt.....	182
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-90: 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 weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-91: Operationalisierung von Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts	187
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-93: Berücksichtigungsanteil des TRIM-D nach Erhebungszeitpunkt.....	188
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Änderung des TRIM-D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-95: Operationalisierung von Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts	193
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-97: Berücksichtigungsanteil des IWQoL-Lite nach Erhebungszeitpunkt.....	194
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-99: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	199
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-101: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-102 Ergebnisse für unerwünschte gastrointestinale Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-103: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene	207
Tabelle 4-104: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene mit Inzidenz ≥ 1 % (exklusive Gastrointestinale Erkrankungen).....	211
Tabelle 4-105: Operationalisierung der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien	215
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte symptomatische Hypoglykämien in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215

Tabelle 4-107: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-108: Operationalisierung der schweren symptomatischen Hypoglykämien.....	219
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere symptomatische Hypoglykämien in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Anzahl der schweren symptomatischen Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-111: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Mortalität und Morbidität.....	225
Tabelle 4-112: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum TRIM-D.....	227
Tabelle 4-113: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum IWQoL-Lite.....	229
Tabelle 4-114: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Verträglichkeit.....	231
Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „Diabetes-Management“ nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „Compliance“ nach kardiovaskulärer Vorerkrankung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „psychologische Gesundheit“ nach Ethnie II (<i>ethnicity</i>) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „psychologische Gesundheit“ nach Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Selbstbewusstsein“ nach kardiovaskuläre Vorerkrankung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Sexualleben“ nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse – schwerwiegende TEAE nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse – TEAE, die zum Therapieabbruch führten, nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien (SMPG < 60 mg/dl) nach Nutzung von Metformin bei Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-125: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	260
Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	265
Tabelle 4-127: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE	275
Tabelle 4-128: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	276
Tabelle 4-129: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library	277
Tabelle 4-130: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern	280
Tabelle 4-131: Liste der ausgeschlossenen, im Volltext gesichteten Studien bei der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-132: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov	285
Tabelle 4-133: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR	288
Tabelle 4-134: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP	289
Tabelle 4-135: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PharmNet.Bund	299
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	304
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LixiLan-L (EFC12405)	317
Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	332
Tabelle 4-139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LixiLan-L (EFC12405)	344

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf der Änderung des mittleren HbA1c-Werts in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626; mITT-Population). SE: Standardfehler; <i>Lixisenatide</i> : Freie Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid; <i>Insulin Glulisine TID</i> : Intensivierte konventionelle Therapie (ICT); LOCF: <i>Last observation carried forward</i> . (Quelle: <i>Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)</i> , Appendix 16.2.6, Abbildung 16.2.6.1.4).....	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 (Safety-Population). TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i> ; QD: <i>Quaque dies (einmal täglich)</i> ; TID: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; IMP: <i>Investigational medicinal product</i> . (Quelle: <i>Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)</i> , Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.13)	103
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 (Safety-Population). TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i> ; QD: <i>Quaque dies (einmal täglich)</i> ; TID: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; IMP: <i>Investigational medicinal product</i> . (Quelle: <i>Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)</i> , Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.14)	104
Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (SMPG < 60 mg/dl) während der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626). (Quelle: <i>t_duo2ger_ae_shypo_time.pdf</i> , Abbildung 1.1.1.3).....	115
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der Änderung des mittleren HbA1c-Werts in der Studie LixiLan-L (EFC12405; mITT-Population). INS/LIXI: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; SE: Standardfehler; S: Screening; R: Run-In; B: Baseline; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> . (Quelle: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)</i> , Appendix 16.2.6, Abbildung 16.2.6.1.8)	174
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Übelkeit während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden (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: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12404)</i> , Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.15).....	205
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Erbrechen während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden (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: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12404)</i> , Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.16).....	206
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhö während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden	

(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: *Clinical Study Report LixiLan-L* (EFC12404), Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.17)..... 207

Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (SMPG \leq 70 mg/dl) während der Studie LixiLan-L (EFC12405). (Quelle: *efc12405_subgroup_22FEB2018.pdf*) 217

Abbildung 4-11: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626). 316

Abbildung 4-12: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie LixiLan-L (EFC12405)..... 330

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
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-System
IWQoL-Lite	Impact of Weight on Quality of Life Lite
LOCF	Last observation carried forward
mITT	Modified Intent-to-treat
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
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
SMPG	Self-monitored Plasma Glucose
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 4B soll der Zusatznutzen der Fixed Ratio Combination (FRC) aus Insulin glargin und Lixisenatid (IGlarLixi) in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, deren Blutzuckerspiegel mit einer Kombination aus Metformin und einem Basalinsulin nicht ausreichend reguliert werden konnte, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin) nachgewiesen werden. Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung soll der Zusatznutzen gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Empagliflozin) *oder* Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Liraglutid) nachgewiesen werden. Wenn Liraglutid nicht Bestandteil des Therapieregimes ist, wird die zVT sowohl bei Patienten ohne als auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung operationalisiert als intensivierte konventionelle Therapie (ICT). Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung kann anstelle des Bolusinsulins der ICT Liraglutid angewendet werden. Das Therapieregime ist dann zu operationalisieren als die Kombination eines Basalinsulins mit Liraglutid.

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid wird für das in Modul 4B betrachtete Teilanwendungsgebiet die Zulassungsstudie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) herangezogen. Bei GetGoal-Duo 2 (EFC12626) handelt sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Studie mit drei Behandlungsgruppen, in der die Therapie mit einer freien Kombination der beiden Wirkstoffe Insulin glargin und Lixisenatid mit einer Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin q. d. und mit einer ICT (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.) verglichen wurde. Da nur die ICT (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.) der zVT entspricht, wird nur dieser Vergleich in Modul 4B dargestellt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

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 Basalinsulin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte	Population nicht wie definiert	Es handelt sich um die in Modul 2, Abschnitt 2.2 definierte Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet B
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 (ICT, ggf. + Metformin) ² oder Humaninsulin ¹ (ICT, ggf. + Empagliflozin) ³ oder Humaninsulin ⁴ (ggf. + Liraglutid) ³ . 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 B
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird nicht mindestens ein 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	Keine Primärpublikation,	Die Kriterien des CONSORT Statements sind mehrheitlich zu

		oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	Review, Abstract, Kongress-Poster	erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO).
¹ Kombination aus langwirksamem Basalinsulin (Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin), Insulin glargin, Insulin detemir) und kurzwirksamem Bolusinsulin (Normalinsulin, Insulin glulisin, Insulin aspart, Insulin lispro). ² Bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. ³ Bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung. ⁴ Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) oder ein langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin, Insulin detemir).				

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 werden 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
- 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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid und der ICT, der in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) durchgeführt wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4B für die Zielpopulation b1) (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Basalinsulin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte). Etwa 30 % der Patienten in der bewertungsrelevanten Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wiesen beim Screening eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf. Da kein konsistenter Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja/nein)“ festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für die Zielpopulation b1) auf Grundlage der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation. Für die Zielpopulation b2) (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Basalinsulin 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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) traten in den beiden relevanten Behandlungsgruppen insgesamt drei Todesfälle auf, einer unter der Behandlung mit der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid sowie zwei unter ICT. Ein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid und der zVT ICT konnte auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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)

Die Änderung des HbA1c-Werts nach 26-wöchiger Behandlung war der primäre Endpunkt der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626), deren Ziel es war, die Nicht-Unterlegenheit der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber den beiden Vergleichstherapien

hinsichtlich dieses Endpunkts zu zeigen. Für beide Vergleiche wurde dieses Ziel bei einer klinischen Nicht-Unterlegenheitsschwelle von -0,4 Prozentpunkten erreicht [2, 3].

Im vorliegenden Dossier wurde davon abweichend zweiseitig getestet, ob unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid ein signifikanter Unterschied in der Änderung des HbA1c-Werts gegenüber der ICT eintrat. Die Analyse dieser Fragestellung ergab eine statistisch signifikant stärkere Senkung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 26 unter ICT als unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Change-from-Baseline-(CFB-)Differenz [95 % KI]; p-Wert: -0,21 [-0,328; -0,095]; $p = 0,0004$). Der beobachtete Unterschied war jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ($H' g$ [95 % KI]: -0,300 [-0,461; -0,133]) nicht klinisch relevant, da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag. Da durch die prospektiv geplante primäre Analyse des Endpunkts die Nicht-Unterlegenheit der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Werts konfirmatorisch nachgewiesen wurde, ist hinsichtlich dieses Endpunkts weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT belegt.

Nach 26-wöchiger Behandlung wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) unter ICT gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: 1,99 kg [1,396 kg; 2,593 kg]; $p < 0,0001$). Über den Studienzeitraum stand einer Gewichtssteigerung unter ICT eine Gewichtsreduktion unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber. Der beobachtete Unterschied war auch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ein klinisch relevanter Effekt, da das 95 % KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag ($H' g$ [95 % KI]: 0,54 [0,381; 0,707]). Gemäß der derzeit gültigen NVL Diabetes mellitus Typ 2 ist Gewichtsneutralität oder Gewichtsreduktion ein wesentliches Ziel der Diabetes-Therapie [4]. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Änderung des Körpergewichts ist trotz des offenen Studiendesigns als niedrig einzustufen, da es sich um einen objektiv messbaren Endpunkt handelt. Daher ergibt sich hinsichtlich der **Änderung des Körpergewichts** ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT.

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Die Lebensqualität wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) mittels des validierten Fragebogens IWQoL-Lite gemessen, der den Einfluss des Körpergewichts auf die Lebensqualität abbildet. Hinsichtlich der Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts nach 26-wöchiger Behandlung wurde unter ICT gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid ein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -2,68 [-4,448; -0,919]; $p = 0,0029$). Über den Studienzeitraum stand einer leichten Reduktion des IWQoL-Lite-Gesamtwerts unter ICT eine Steigerung unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber. Der beobachtete Unterschied war jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ($H' g$ [95 % KI]:

-0,26 [-0,438; -0,090]) nicht klinisch relevant, da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag.

Der Unterschied im Gesamtwert des IWQoL-Lite wurde maßgeblich getragen durch einen Unterschied in der Domäne „körperliche Funktionsfähigkeit“, in der sich ein statistisch signifikanter Nachteil der ICT gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid zeigte (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -4,71 [-7,138; -2,273]; p = 0,0002). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g (H' g [95 % KI]: -0,33 [-0,506; -0,161) deutet jedoch auch bei Betrachtung des Werts dieser Domäne darauf hin, dass es sich dabei nicht um einen klinisch relevanten Effekt handelte, da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag.

Ein klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid und der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) konnte daher auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nicht nachgewiesen werden. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT belegt.

Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)

Maßgeblich für die Bewertung der Verträglichkeit der verschiedenen Interventionen waren während der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) diejenigen unerwünschten Ereignisse, die während der randomisierten Behandlungsphase der Studie auftraten oder sich verschlechterten (TEAE). Hinsichtlich der Rate der schwerwiegenden TEAE wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der ICT und der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid festgestellt (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,29 [0,6; 2,8]; p = 0,5185). Ebenfalls als patientenrelevant einzuschätzen sind TEAE, die zum Therapieabbruch führten. Hinsichtlich der Rate der TEAE, die zum Therapieabbruch führten, wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ICT gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid festgestellt (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,20 [0,1; 0,7]; p = 0,0109). Das 95 % Konfidenzintervall des RR deutet darauf hin, dass es sich bei diesem Unterschied um einen Effekt mit beträchtlichem Ausmaß handelt. Da ein Therapieabbruch wesentlich durch die subjektive Wahrnehmung und die individuelle Entscheidung des jeweiligen Patienten beeinflusst wird und die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ein offenes Design aufwies, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzuschätzen. Daher ergibt sich hinsichtlich der Häufigkeit von **TEAE, die zum Therapieabbruch führten**, ein **Anhaltspunkt für einen Schaden** von beträchtlichem Ausmaß der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT.

Bei der Betrachtung der nach MedDRA kodierten TEAE zeigten sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) auf Ebene der PT für die den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignisse „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ sowie für die mit Hypoglykämien in Zusammenhang stehenden Ereignisse „Hypoglykämien“, „Glukose im Blut erniedrigt“ und „unabsichtliche

Überdosierung“ Unterschiede in der relativen Häufigkeit von mehr als 5 Prozentpunkten. Diese Beobachtung entspricht den bekannten Nebenwirkungen der während der Studie eingesetzten Interventionen, da gastrointestinale Beschwerden eine häufige Nebenwirkung von Lixisenatid und anderen GLP-1-Rezeptoragonisten und Hypoglykämien häufige Nebenwirkungen von Insulinen sind [5-8].

Unerwünschte Ereignisse, die nach MedDRA den Gastrointestinaltrakt betrafen, traten unter ICT statistisch signifikant seltener auf als unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid. Auf Ebene der PT wurden statistisch signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten für die bereits erwähnten Ereignisse „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ beobachtet. 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 [9]). Es ist zudem davon auszugehen, dass durch die Behandlung mit der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid ausgelöste gastrointestinale Nebenwirkungen, die nicht leicht oder vorübergehend waren, insbesondere vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns zum Therapieabbruch geführt haben. Der mögliche Schaden, der durch diese Ereignisse verursacht wird, wird daher in der Betrachtung des Endpunkts TEAE, die zum Therapieabbruch führten, bereits abgebildet. Auch führten die beobachteten Nebenwirkungen nicht zu einem höheren Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zur ICT. Für die Lebensqualität, gemessen anhand des IWQoL-Lite-Fragebogens, wurde trotz der häufiger auftretenden gastrointestinalen Ereignisse unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid sogar eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber der ICT beobachtet (siehe oben). Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts gastrointestinale unerwünschte Ereignisse ist aufgrund des offenen Designs der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) außerdem 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 Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelte Patienten nicht schwerwiegende gastrointestinale Beschwerden eher als unerwünschtes Ereignis dokumentierten als Patienten, die mit der ICT behandelt wurden. Aufgrund des vorübergehenden Charakters der gastrointestinalen Beschwerden, der fehlenden negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität abbildende Endpunkte sowie des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts ist ein Schaden hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zur ICT nicht belegt.

Symptomatische Hypoglykämien wurden in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626), sofern möglich, durch eine Blutzuckermessung bestätigt, bei der ein Wert von < 60 mg/dl als

Grenzwert für die Bestätigung einer Hypoglykämie maßgeblich war. Symptomatische Hypoglykämien konnten dabei unter anderem durch Schweißausbrüche, Nervosität, Kraftlosigkeit, Zittern, Schwindel, Heißhunger, Herzrasen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Anfälle, Bewusstlosigkeit oder Koma gekennzeichnet sein. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien traten während der Studie unter der ICT bei statistisch signifikant mehr Patienten auf als unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,41 [1,1446; 1,7432]; p = 0,0013). Das 95 % Konfidenzintervall des RR deutet darauf hin, dass es sich bei dem beobachteten Vorteil der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid um einen Effekt mit geringem Ausmaß handelt. Im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ist die Vermeidung von Hypoglykämien laut NVL eine wesentliche Komponente der Therapieplanung [4]. Da die Hypoglykämien durch eine objektiv einschätzbare Bestimmung des Blutzuckerwerts validiert wurden, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts trotz des offenen Designs der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) außerdem als niedrig einzuschätzen. Daher ergibt sich hinsichtlich der Häufigkeit von **bestätigten symptomatischen Hypoglykämien** ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT.

Schwere symptomatische Hypoglykämien, die in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) durch neurologische Beeinträchtigungen, für deren Behebung Fremdhilfe notwendig ist, und einen Blutzuckerwert < 36 mg/dl definiert waren, traten während der Studie in den beiden relevanten Behandlungsgruppen nicht auf.

Insgesamt steht auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) in der Endpunktkategorie Verträglichkeit für den Vergleich der FRC gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) ein Vorteil hinsichtlich bestätigter symptomatischer Hypoglykämien einem Nachteil hinsichtlich TEAE, die zum Therapieabbruch führten, gegenüber. Die Aussagesicherheit der beobachteten Effekte wird zudem in unterschiedlichem Maße durch das offene Studiendesign der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) eingeschränkt, sodass für den Vorteil hinsichtlich bestätigter symptomatischer Hypoglykämien ein Hinweis und für den Nachteil hinsichtlich TEAE, die zum Therapieabbruch führten, ein Anhaltspunkt vorliegt.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ergaben keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der *a priori* oder *post hoc* festgelegten Subgruppenmerkmale. Da nur für den Wert der Domäne „Arbeit“ eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja/nein)“ festgestellt wurde, lässt sich insbesondere auch kein konsistenter Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung“ herleiten. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand der Gesamtpopulation der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, da nur für diese Patienten die Vergleichsintervention der Studie der zVT entspricht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau stehen für die FRC gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) Vorteile hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts und der Häufigkeit von Hypoglykämien. Nachteile beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, gegenüber. Die Ergebnissicherheit des nachteiligen Effekts wird jedoch durch das offene Design der für die Bewertung herangezogenen Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) potenziell erheblich stärker verzerrt als die Ergebnissicherheit der vorteilhaften Effekte, sodass Angaben zum Ausmaß des Effekts mit wesentlichen Unsicherheiten behaftet sind. Sowohl eine Gewichtsreduktion oder Gewichtsneutralität als auch die Vermeidung von Hypoglykämien sind laut der NVL Diabetes mellitus Typ 2 wesentliche Ziele der Diabetes-Therapie, sodass die Vorteile bei diesen Endpunkten als patientenrelevant einzuschätzen sind. Insgesamt ergibt sich aus der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) jedoch kein eindeutiges Bild über die relative Bedeutung der Vor- und Nachteile der FRC gegenüber der zVT. Daher ist auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) **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-Rezeptoragonisten 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 [10].

In Modul 4B 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 Basalinsulin nicht ausreichend reguliert werden konnte, bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) bzw. bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Empagliflozin) oder Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Liraglutid) anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden. Bestverfügbare Evidenz sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Patientenpopulation

Für die Darstellung des Nutzens und Risikos der FRC im Vergleich zu einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie werden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, deren Blutzucker mit Metformin in Kombination mit einem Basalinsulin nicht ausreichend reguliert werden kann. Bei diesen Patienten entspricht die Anwendung eines GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. eines kurzwirksamen Insulins (Basal-Bolus-Therapie) einer möglichen Therapieintensivierung gemäß der aktuell gültigen NVL Diabetes mellitus Typ 2 [4]. Patienten, bei denen die Optimierungsmöglichkeiten der basalunterstützten oralen Therapie mit Metformin (BOT) nicht vollständig ausgeschöpft wurden, sind nicht durch das Teilanwendungsgebiet B der FRC erfasst, da bei diesen Patienten nicht sichergestellt ist, dass ihr Blutzucker durch Metformin in Kombination mit einem Basalinsulin 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 Nüchternblutzuckerwert (NBZ) ermittelt.

Vergleichstherapie

Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung, deren Blutzucker mit Metformin in Kombination mit einem Basalinsulin nicht ausreichend reguliert werden kann, wird für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC als Vergleichstherapie die Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) herangezogen. Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, deren Blutzucker mit Metformin in Kombination mit einem Basalinsulin nicht ausreichend reguliert werden kann, wird für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC als Vergleichstherapie die Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Empagliflozin) herangezogen [11].

Da es sich bei den Patienten in diesem Teilanwendungsgebiet um insulinerfahrene Patienten handelt, die auf eine Vortherapie mit einem Basalinsulin, bei der alle Möglichkeiten der Therapieoptimierung ausgeschöpft worden sind, nicht ausreichend angesprochen haben, ist

eine Optimierung des Humaninsulinregimes sowohl bei Patienten ohne als auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung nur als Wechsel des Therapieregimes möglich. In Übereinstimmung mit der NVL Diabetes mellitus Typ 2 entspricht dies einer Operationalisierung der Humaninsulinkomponente der zVT als intensiverte konventionelle Therapie (ICT) mit einer Kombination aus Basal- und Bolusinsulin [4, 11]. Keinesfalls ist die zVT als BOT zu operationalisieren, da diese Form der Humainsulintherapie sich gemäß der Definition von Teilanwendungsgebiet B bereits als unzureichend erwiesen hat. Die postprandiale Komponente der mit der ICT angestrebten Blutzuckerkontrolle lässt sich gegebenenfalls ebenso wirksam wie mit einem kurzwirksamen Bolusinsulin mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten erreichen. Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung kann diese Form der Insulintherapie ggf. aufgrund der kardiovaskulären Vorteile von Liraglutid eine geeignete Therapie sein. Laut NVL stellt darüber hinaus die konventionelle Therapie (CT) mit einem Mischinsulin bei Patienten, deren Blutzucker unter einer BOT nicht ausreichend reguliert werden konnte, eine mögliche Therapieform dar. Die CT stellt jedoch im Versorgungsalltag eine Ausnahme dar, die nur bei Patienten mit eingeschränkten physischen und psychischen Möglichkeiten (motorische und/oder kognitive Beeinträchtigungen) sowie einem streng reglementierten Tagesablauf (regelmäßige Hauptmahlzeiten, konstantes Aktivitätsprofil) zur Anwendung kommt und daher nicht als optimiertes Humaninsulinregime angesehen werden kann. Die im Rahmen der Optimierung des Insulinregimes verwendeten Insuline können außer Humaninsulinen auch Insulinanaloga sein, da Ergebnisse einer Behandlung mit kurz- und langwirksamen Insulinanaloga mit denen von Normalinsulin bzw. Verzögerungsinsulinen vergleichbar sind [12-15].

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 [16].

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 Basalinsulin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte	Population nicht wie definiert	Es handelt sich um die in Modul 2, Abschnitt 2.2 definierte Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet B
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 (ICT, ggf. + Metformin) ² oder Humaninsulin ¹ (ICT, ggf. + Empagliflozin) ³ oder Humaninsulin ⁴ (ggf. + Liraglutid) ³ . 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 B
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird nicht mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte Studie	Studie ist keine RCT	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis

		(RCT)		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).

¹Kombination aus langwirksamem Basalinsulin (Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin), Insulin glargin, Insulin detemir) und kurzwirksamem Bolusinsulin (Normalinsulin, Insulin glulisin, Insulin aspart, Insulin lispro).
²Bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.
³Bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung.
⁴Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) oder ein langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin, Insulin detemir).

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 [16].

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

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.

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

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

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
 - Vortherapie mit Metformin
 - Metformin-Dosis bei Baseline
 - Vortherapie mit einem Sulfonylharnstoff
 - Vortherapie mit einem DPP-4-Inhibitor
 - Typ des Basalinsulins bei Screening
 - Dosis des Basalinsulins bei Screening
 - Dosis von Insulin glargin bei Baseline

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 [17]. 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 [18].

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 [19]. 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 [20, 21].

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 [22].

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 [23]. 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 [24, 25].

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) [26], auf die Lebensqualität [27, 28], 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.

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

IWQoL-Lite

Patientenrelevanz

Der Fragebogen *Impact of Weight on Quality of Life Lite* (IWQoL-Lite) ist ein zuverlässiges 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 [5]. 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 [32]. 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 [33]. 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 [34-37].

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 [38, 39].

Operationalisierung/Validität

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien werden als Ereignisse operationalisiert, die typische Symptome einer Hypoglykämie aufwiesen und unmittelbar durch eine Blutzuckermessung, die einen *a priori* als Schwellenwert festgelegten Blutglukosewert < 60 mg/dl feststellte, bestätigt wurden [40]. Typische Symptome einer Hypoglykämie konnten dabei unter anderem Schweißausbrüche, Nervosität, Kraftlosigkeit, Zittern, Schwindel, Heißhunger, Herzrasen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Anfälle, Bewusstlosigkeit oder Koma sein.

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 aufgrund neurologischer Beeinträchtigungen die aktive Hilfe einer anderen Person notwendig war und die mit einem selbst gemessenen Blutzuckerwert (*self-monitored plasma glucose*; SMPG) < 36 mg/dl einherging. Wenn aufgrund der neurologischen Beeinträchtigungen eine Blutzuckermessung nicht möglich war, wird eine neurologische Erholung nach Gabe von oralen Kohlenhydraten, intravenöser Glukose oder intramuskulärem Glukagon 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 [9, 41]. Der mögliche Einfluss dieser unterschiedlichen Operationalisierung auf die Ergebnisse der betrachteten Studien wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 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"> - Auswertung auf Grundlage der Annahme der approximierten Normalverteilung der unadjustierten Effektschätzer (Risikodifferenz) bzw. logarithmierten Effektschätzer (Odds Ratio, relatives Risiko) - 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"> - ANCOVA - Absolute Differenz (<i>LS mean difference</i>) der mittleren Änderung des HbA1c-Werts - Zeitlicher Verlauf des mittleren HbA1c-Werts - Hedges' g
Körpergewicht	Änderung des mittleren Körpergewichts von Beginn der Behandlung bis Ende der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - ANCOVA - Absolute Differenz (<i>LS mean difference</i>) der mittleren Änderung des Körpergewichts - Hedges' g
Verbesserung der Lebensqualität		
IWQoL-Lite (Gesamtwert sowie Werte individueller Domänen)	Änderung des mittleren IWQoL-Lite-Werts von Beginn der Behandlung bis Ende der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - ANCOVA - 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"> - Auswertung auf Grundlage der Annahme der approximierten Normalverteilung der unadjustierten Effektschätzer (Risikodifferenz) bzw. logarithmierten Effektschätzer (Odds Ratio, relatives Risiko) - 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	Gesamtrate bestätigte symptomatische Hypoglykämien	<ul style="list-style-type: none"> - Auswertung auf Grundlage der Annahme der approximierten Normalverteilung der

Hypoglykämien	(Blutglukose < 60 mg/dl)	unadjustierten Effektschätzer (Risikodifferenz) bzw. logarithmierten Effektschätzer (Odds Ratio, relatives Risiko) <ul style="list-style-type: none"> - Odds Ratio (OR) - Risk Ratio (RR) - Absolute Risikodifferenz (RD)
Schwere symptomatische Hypoglykämien	Gesamtrate schwere symptomatische Hypoglykämien	<ul style="list-style-type: none"> - Auswertung auf Grundlage der Annahme der approximierten Normalverteilung der unadjustierten Effektschätzer (Risikodifferenz) bzw. logarithmierten Effektschätzer (Odds Ratio, relatives Risiko) - Odds Ratio (OR) - Risk Ratio (RR) - Absolute Risikodifferenz (RD)
ANCOVA: Kovarianzanalyse; LS: <i>Least square</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

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

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT Humaninsulin + ggf. Metformin (bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung) bzw. Humaninsulin + Empagliflozin (bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung) in Teilanwendungsgebiet B liegt nur die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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.

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

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

In der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wurden fehlende Daten mittels einer LOCF-Strategie ersetzt. Als *a priori* geplante Sensitivitätsanalyse wurde für die primären Endpunkte HbA1c-Änderung und Körpergewichtsänderung ein gemischtes Modell mit Messwertwiederholungen (*mixed model repeated measures*; MMRM) innerhalb eines Missing-at-random-Frameworks eingesetzt, welches Daten aus der Behandlungsphase für die Bestimmung der Wirksamkeit nutzte.

Als zweite *a priori* geplante Sensitivitätsanalyse wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) für die primären Endpunkte eine Auswertung derjenigen Patienten der mITT-Population durchgeführt, die die vollständige 26-wöchige Behandlungsphase der Studie abgeschlossen hatten. In diesem Fall wurden zur Bestimmung der Wirksamkeit die Daten von Woche 26 dasselbe ANCOVA-Modell wie in der primären Analyse verwendet.

Es gab keine weiteren *a priori* geplanten Sensitivitätsanalysen für die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergaben eine gute Übereinstimmung mit dem Ergebnis der primären Analyse und bestätigen so die Robustheit des Ergebnisses [2]. 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-Regressions- 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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) sind *a priori* Merkmale für Subgruppenanalysen der primären Endpunkte HbA1c-Änderung von Baseline bis Woche 26 und Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26 definiert. Dabei handelt es sich um Subgruppenmerkmale der folgenden Kategorien (Details vgl. Tabelle 4-4):

- Demografische Charakteristika
- Prognosefaktoren/Krankheitsschwere
- Art der Begleittherapie
- Antikörperstatus
- Insulin-Behandlung

Post hoc 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.

- 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.

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 Änderung des Körpergewichts	Verträglichkeit (UE) Symptomatische Hypoglykämien Mortalität IWQoL-Lite
Demografische Charakteristika			
Alter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 50 Jahre ▪ ≥ 50 Jahre – < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	a priori geplant	post hoc
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	post hoc
Ethnie I (<i>race</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kaukasisch ▪ schwarz ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	post hoc
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hispanisch ▪ nicht hispanisch 	a priori geplant	post hoc
Land	individuell	a priori geplant	n. d.
Region	<ul style="list-style-type: none"> ▪ West- und Zentraleuropa ▪ Osteuropa ▪ Nordamerika ▪ Lateinamerika ▪ Rest der Welt 	post hoc	post hoc
Prognosefaktoren/Krankheitsschwere			
Baseline HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 8 % ▪ ≥ 8 % 	a priori geplant	post hoc
Baseline Body-Mass-Index	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 30 kg/m² ▪ ≥ 30 kg/m² 	a priori geplant	post hoc

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

Subgruppenmerkmal	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	HbA1c-Änderung Änderung des Körpergewichts	Verträglichkeit (UE) Symptomatische Hypoglykämien Mortalität IWQoL-Lite
Dauer des Diabetes bei Screening	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 10 Jahre ▪ ≥ 10 Jahre 	a priori geplant	post hoc
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	post hoc	post hoc
Art der Begleittherapie			
Anwendung von Metformin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	post hoc
Insulin-Behandlung			
Tägliche Glargin-Dosis an Baseline	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 45 U ▪ ≥ 45 U 	a priori geplant	post hoc
Dauer der Basalinsulin-Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 3 Jahre ▪ ≥ 3 Jahre 	a priori geplant	post hoc

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,

Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts für eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal wird ein logistisches Modell mit den festen Effekt-Termen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe 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 Lixisentid + Insulin glargin vs. ICT.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

HbA1c-Änderung, Änderung des Körpergewichts, Änderung des IWQoL-Lite

Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts für eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den festen Effekt-Termen Behandlungsgruppe, Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline, Visite, Randomisierungsstratum Nutzung von Metformin bei Screening, Land (entfällt bei Subgruppe „Region“), jeweilige Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe sowie dem Baseline-Wert als Kovariate 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 Lixisentid + Insulin glargin vs. ICT.

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 [16].

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte sind 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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nicht dahingehend gepowert, um die Überlegenheit der FRC gegenüber dem Studienkomparator in den Subgruppen aufzudecken [2, 16]. 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, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

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

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

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

- *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-O (EFC12404)*	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
LixiLan-L (EFC12405)†	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt
ACT12374	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
GetGoal-Duo 1 (EFC10781)	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt
GetGoal-L (EFC6016)	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt
GetGoal-L-Asia (EFC10887)	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt
GetGoal-O (EFC12703)	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) 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 E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
LixiLan JP-O2 (EFC14114)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
LixiLan JP-L (EFC14113)	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt
REMIT (IIT14739)	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
LanLyx (PDY13335)	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 4A	
†Die Studie LixiLan-L (EFC12405) wird trotz nicht mit der zVT übereinstimmender Vergleichsintervention ergänzend unter 4.3.2.3 dargestellt.	

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.

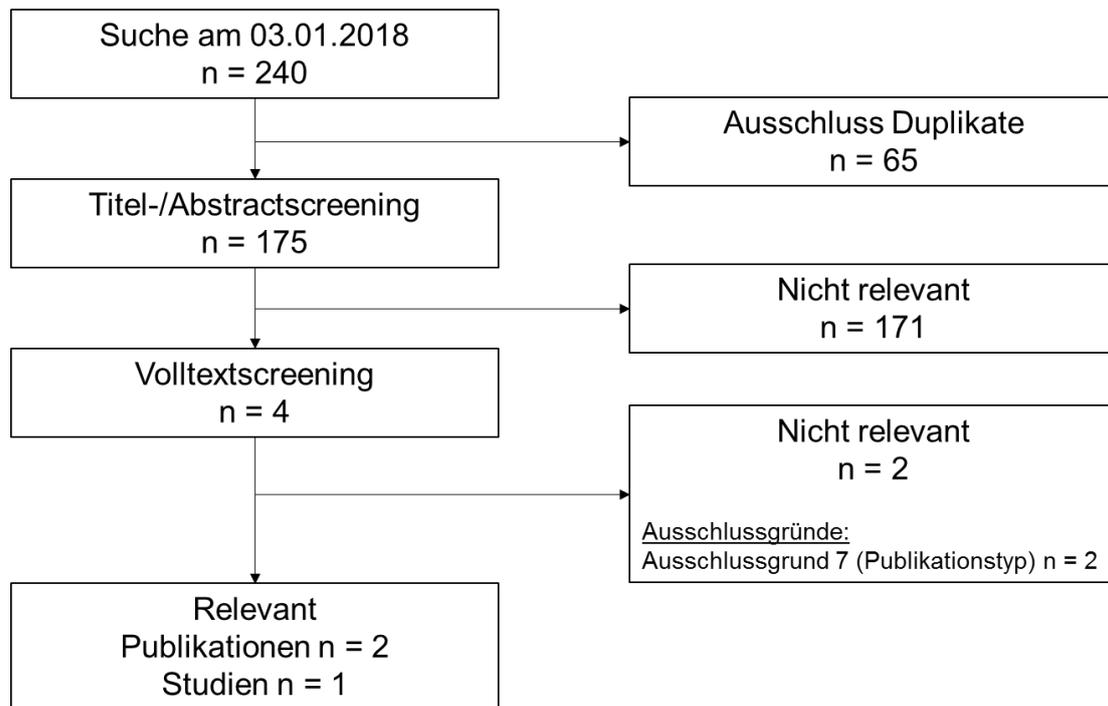


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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. 171 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Für vier 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 Primärpublikationen von Studiendaten handelte. In den verbleibenden Publikationen wurden Daten der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) veröffentlicht und analysiert. Diese Publikationen wurden 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)
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	clinicaltrials.gov [42] EU-CTR [43] ICTRP [44] PharmNet.Bund [45]	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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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)						
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	ja	ja	nein	ja [2, 46]	ja [42-45]	ja [3]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

Es liegen keine Studien vor, in denen ein Vergleich der FRC mit einer ICT durchgeführt wurde. Es liegt jedoch die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) vor, in der ein Vergleich zwischen Insulin glargin in freier Kombination mit Lixisenatid und einer ICT mit den Wirkstoffen Insulin glargin und Insulin glulisin durchgeführt wurde. Die Herleitung des Zusatznutzens der FRC erfolgt auf Basis dieser Studie, da die beiden in der FRC enthaltenen Wirkstoffe in dieser Studie in analoger Weise wie in der FRC kombiniert wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) und die patientenrelevanten Ergebnisse der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) somit im Wesentlichen auf die FRC übertragbar sind. So wurde Lixisenatid in der Studie GetGoal-Duo 2 in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Lyxumia[®] und analog zur Fachinformation der FRC in einer Dosis zwischen 10 und 20 µg angewendet [5, 10]. Insulin glargin wurde in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Lantus[®] und

ebenfalls analog zur Fachinformation der FRC in einer individuell auf Basis des NBZ zu titrierenden Dosis angewendet [7, 10].

Die patientenrelevanten Ergebnisse der Zulassungsstudie LixiLan-L (EFC12405), in der ein Vergleich der FRC mit einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie durchgeführt wurde, werden ergänzend in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Ergebnisse dieser Studie sind geeignet, um die Fragestellung des Nutzens und Risikos der FRC im Vergleich zu einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie in Form einer Steigerung der Basalinsulindosis darzustellen. Obwohl diese Fragestellung nicht der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet B entspricht (vgl. Abschnitt 4.2.1), werden die Ergebnisse von LixiLan-L (EFC12405) dargestellt, um sie dem G-BA zugänglich zu machen.

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
GetGoal- Duo 2 (EFC12626)	RCT, offen, parallel	Erwachsene, Diabetes mellitus Typ 2, der unter Vorbehandlung mit Basalinsulin allein oder Basalinsulin in Kombination mit 1 – 3 OAD nicht ausreichend kontrolliert war (insulinerfahrene Patienten)	Insulin glargin + Lixisenatid (freie Kombination) (N = 298) Insulin glargin + Insulin glulisin q. d. („Basal-Plus“- Therapie) (N = 298) Insulin glargin + Insulin glulisin t. i. d. (ICT) (N = 298)	Run-in: 12 Wochen Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtung: 3 Tage	West- und Zentraleuropa (Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Spanien, UK) Osteuropa (Estland, Lettland, Litauen, Rumänien, Russland, Ukraine) Nordamerika (Kanada, USA) Lateinamerika (Chile, Mexiko) 01/2013 – 12/2014	HbA1c, Körpergewicht; IWQoL-Lite, unerwünschte Ereignisse (inklusive Hypoglykämien und Todesfälle)

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

Studie	Lixisenatid + Insulin glargin	<i>Vergleichs- intervention</i> Insulin glulisin q. d. + Insulin glargin	<i>Vergleichs- intervention</i> ICT (Insulin glulisin t. i. d. + Insulin glargin)	<i>Alle Studienarme</i> Begleit- medikation	<i>Vor Randomisierung</i> Run-In-Phase
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	Lixisenatid 20 µg ggf. reduziert auf 10 µg Lixisenatid	Insulin glulisin Titration auf SMPG 100 – 140 mg/dl vor der nächsten Mahlzeit	Insulin glulisin Titration auf SMPG 100 – 140 mg/dl vor der nächsten Mahlzeit	Insulin glargin Titration auf NBZ 80 – 100 mg/dl 1x täglich + Metformin (wenn schon vor Studie genutzt) ≥ 1500 mg/Tag oder maximal tolerierete Dosis	Insulin glargin Titration auf NBZ 80 – 100 mg/dl 1x täglich + Metformin (wenn schon vor Studie genutzt) ≥ 1500 mg/Tag oder maximal tolerierete Dosis
	1x täglich	1x täglich	3x täglich		
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); q. d.: <i>quaque dies</i> (1x täglich); t. i. d.: <i>ter in die</i> (3x täglich); NBZ: Nüchternblutzuckerwert; SMPG: <i>Self-monitored plasma glucose</i> (selbstgemessener Blutzuckerwert)					

Die Behandlung der Patienten, die Insulin glulisin q. d. erhielten, entsprach nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Teilanwendungsgebiet B. Daher werden die Charakteristika der Patienten dieses Studienarms im Folgenden nicht dargestellt.

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

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Altersgruppe nach Jahren n (%)				Geschlecht w/m n (%)
			< 50	≥ 50 bis < 65	≥ 65 bis < 75	≥ 75	
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)							
Lixisenatid + Insulin glargin	298	59,8 (8,6)	39 (13,1)	170 (57,0)	76 (25,5)	13 (4,4)	m: 138 (46,3) w: 160 (53,7)
ICT	298	59,4 (9,5)	48 (16,1)	154 (51,7)	85 (28,5)	11 (3,7)	m: 132 (44,3) w: 166 (55,7)
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); q. d.: <i>quaque dies</i> (1x täglich); t. i. d.: <i>ter in die</i> (3x täglich); MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)							
Quelle: <i>Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)</i> , Tabelle 7							

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

Studie Gruppe	N	Region* n (%)			
		West- und Nordeuropa	Osteuropa	Nordamerika	Lateinamerika
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)					
Lixisenatid + Insulin glargin	295	80 (27,1)	97 (32,9)	70 (23,7)	48 (16,3)
ICT	295	76 (25,8)	97 (32,9)	68 (23,1)	54 (18,3)
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); q. d.: <i>quaque dies</i> (1x täglich); t. i. d.: <i>ter in die</i> (3x täglich)					
*Die Auswertung des <i>post hoc</i> eingeführten Patientencharakteristikums „Region“ stellt eine Zusammenfassung des in der Studie erfassten Patientencharakteristikums „Land“ dar. Die Angaben der Patientenzahlen entstammen der Tabelle zur Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26“, Quelle: <i>t_duo2ger_weight_locf_ancova_cvd.pdf</i>					

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Rasse, 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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)							
Lixisenatid + Insulin glargin	298	276 (92,6)	13 (4,4)	9 (3,0)	0	63 (21,1)	235 (78,9)
ICT	298	272 (91,3)	12 (4,0)	13 (4,4)	1 (0,3)	68 (22,8)	230 (77,2)
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); q. d.: <i>quaque dies</i> (1x täglich); t. i. d.: <i>ter in die</i> (3x täglich)							
Quelle: <i>Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)</i> , Tabelle 7							

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

Studie Gruppe	N	Screening HbA1c [%] MW (SD)	Baseline HbA1c [%] MW (SD)	Baseline- HbA1c- Stratum	Baseline BMI [kg/m ²] MW (SD)	Baseline-BMI- Kategorie
				< 8 % / ≥ 8 % n (%)		< 30 kg/m ² / ≥ 30 kg/m ² n (%)
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)						
Lixisenatid + Insulin glargin	298	8,51 (0,72)	7,87 (0,53)	< 8: 172 (57,7) ≥ 8: 126 (42,3)	32,27 (4,57)	< 30: 126 (42,3) ≥ 30: 201 (67,4)
ICT	298	8,51 (0,78)	7,89 (0,54)	< 8: 172 (57,7) ≥ 8: 126 (42,3)	32,50 (4,60)	< 30: 97 (32,7) ≥ 30: 200 (67,3)
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); q. d.: <i>quaque dies</i> (1x täglich); t. i. d.: <i>ter in die</i> (3x täglich); MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung); BMI: Body-Mass-Index						
Quelle: <i>Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)</i> , Tabelle 7						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Dauer des Diabetes, OAD bei Screening und Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Dauer des Diabetes [Jahre] MW (SD)	Metformin bei Screening	Baseline tägliche Metformin- Dosis [mg] MW (SD)	SU bei Screening	DPP-4-I. bei Screening
			ja/nein n (%)		ja/nein n (%)	ja/nein n (%)
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)						
Lixisenatid + Insulin glargin	298	11,89 (6,43)	ja: 257 (86,2) nein: 41 (13,8)	2069,37 (486,66)	ja: 141 (47,3) nein: 157 (52,7)	ja: 37 (12,4) nein: 261 (87,6)
ICT	298	12,41 (6,80)	ja: 257 (86,2) nein: 41 (13,8)	2114,15 (446,74)	ja: 142 (47,7) nein: 156 (52,3)	ja: 42 (14,1) nein: 256 (85,9)
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); q. d.: <i>quaque dies</i> (1x täglich); t. i. d.: <i>ter in die</i> (3x täglich); MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung); SU: <i>Sulfonyurea</i> (Sulfonylharnstoff); DPP-4-I.: DPP-4-Inhibitor Quelle: <i>Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)</i> , Tabelle 9						

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

Studie Gruppe	N	Basalinsulin bei Screening nach Wirkstofftyp n (%)			Basalinsulindosis bei Screening nach Wirkstofftyp [U] MW (SD)		
		Insulin glargin	Insulin detemir	NPH- Insulin	Insulin glargin	Insulin detemir	NPH- Insulin
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)							
Lixisenatid + Insulin glargin	298	199 (66,78)	25 (8,39)	74 (24,83)	41,70 (23,23)	41,00 (29,69)	40,61 (20,43)
ICT	298	191 (64,09)	30 (10,07)	77 (25,84)	40,23 (22,73)	39,43 (21,59)	40,92 (20,26)
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); q. d.: <i>quaque dies</i> (1x täglich); t. i. d.: <i>ter in die</i> (3x täglich); MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung) Quelle: <i>Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)</i> , Tabelle 9							

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Insulin glargin bei Baseline, kardiovaskuläre Vorerkrankung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Insulin-glargin- Dosis bei Baseline [U] MW (SD)	Kardiovaskuläre Vorerkrankung* ja/nein n (%)
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)			
Lixisenatid + Insulin glargin	298	67,88 (31,90)	ja: 80 (27,1) nein: 215 (72,9)
ICT	298	65,14 (26,90)	ja: 96 (32,5) nein: 199 (67,5)
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); q. d.: <i>quaque dies</i> (1x täglich); t. i. d.: <i>ter in die</i> (3x täglich)			
* Die Angaben der Patientenzahlen mit oder ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung entstammen der Tabelle zur <i>post hoc</i> durchgeführten Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26“; Quelle: t_duo2ger_weight_locf_ancova_cvd.pdf Quelle: <i>Clinical Study Report</i> GetGoal-Duo 2 (EFC12626), Tabelle 9			

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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit drei Studienarmen. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin q. d. und im Vergleich zu einer ICT (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.) bei basalinsulinerfahrenen Patienten zu prüfen, deren Blutzucker unter einer Vortherapie mit Basalinsulin allein oder Basalinsulin in Kombination mit einem bis drei OAD nicht ausreichend reguliert werden konnte. Nur die ICT (Basal-Bolus-Therapie) entspricht der zVT im Teilanwendungsgebiet B, sodass nur der Vergleich der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid mit der ICT für die Bewertung des Zusatznutzens relevant ist. Das primäre Ziel der Studie bezüglich des für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichs zwischen der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid und der ICT war es, bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 0,4 Prozentpunkten die Nicht-Unterlegenheit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 26 oder die Überlegenheit der freien Kombination hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 26 zu zeigen. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1:1 und war stratifiziert nach Baseline-HbA1c-Wert (nach der Run-In-Phase; < 8 % / ≥ 8 %) und Nutzung von Metformin bei

Screening (ja; nein). Insgesamt wurden 894 Patienten in die randomisierte Behandlungsphase der Studie eingeschlossen. Die randomisierte Phase der Studie hatte eine Dauer von 26 Wochen und folgte auf eine 12-wöchige Run-In-Phase.

Studienmedikation

In der Run-In-Phase wurden zunächst die Optimierungsmöglichkeiten der Basalinsulintherapie der eingeschlossenen Patienten ausgeschöpft. Dazu wurde sowohl die Basalinsulindosis als auch die begleitende orale Therapie angepasst. Patienten, die vor der Studie ein anderes Basalinsulin als Insulin glargin erhalten hatten, wurden auf Insulin glargin umgestellt. Sowohl bei diesen Patienten als auch bei Patienten, die bereits vor der Studie Insulin glargin erhalten hatten, wurde die Insulin-glargin-Dosis dann so titriert, dass bei Vermeidung von Hypoglykämien ein NBZ zwischen 80 mg/dl und 100 mg/dl erreicht und aufrechterhalten werden konnte. Falls vor der Studie andere OAD als Metformin eingenommen worden waren, wurden diese zu Beginn der Run-In-Phase abgesetzt. Metformin wurde weiter eingenommen und dessen Dosis patientenindividuell eingestellt, sodass jeder Patient entweder die maximal verträgliche tägliche Dosis oder eine tägliche Dosis ≥ 1500 mg erhielt. Am Ende der Run-In-Phase wurden alle Patienten aus der Studie ausgeschlossen, die nach dieser Optimierung der oral unterstützten Basalinsulintherapie einen HbA1c $< 7\%$ oder $> 9\%$ aufwiesen. So wurde sichergestellt, dass nur Patienten, bei denen eine optimierte basalunterstützte orale Therapie (BOT) für die Blutzuckerkontrolle nicht ausreichte und bei denen demnach ein Versagen der BOT vorlag, in die Studie eingeschlossen wurden.

Je nach Studienarm erhielten die Patienten in der randomisierten Behandlungsphase einmal täglich Lixisenatid, einmal täglich Insulin glulisin oder dreimal täglich Insulin glulisin zusätzlich zu dem langwirksamen Insulin glargin. Patienten, die zusätzlich zu Insulin glargin Lixisenatid erhielten, erhielten Lixisenatid entsprechend Zulassung in den ersten zwei Wochen einmal täglich in einer Dosis von 10 μg und anschließend während der Erhaltungsphase in einer Zieldosis von 20 μg . Bei unzureichender Verträglichkeit der GLP-1-Rezeptoragonist-Komponente konnte die Lixisenatid-Dosis während der Erhaltungsphase jedoch vorübergehend oder dauerhaft auf 10 μg gesenkt werden. Die Anwendung von Lixisenatid erfolgte dabei im Intervall von 30 – 60 Minuten vor einer der Hauptmahlzeiten, jedoch stets vor derselben Mahlzeit. Patienten im Insulin glulisin q. d.-Arm erhielten einmal täglich vor einer der drei Hauptmahlzeiten Insulin glulisin, wobei die Dosis so titriert wurde, dass vor der nächsten Mahlzeit (bzw. vor dem Schlafengehen, wenn Insulin glulisin vor dem Abendessen gegeben wurde) ein selbst gemessener Blutglukosewert (*self monitored blood glucose*; SMBG) zwischen 100 und 140 mg/dl erreicht wurde. Patienten im Insulin glulisin t. i. d.-Arm (ICT) erhielten dreimal täglich, d. h. vor jeder Hauptmahlzeit, Insulin glulisin, wobei die Dosis auf die gleiche Art titriert wurde wie bei den Patienten, die nur einmal täglich Insulin glulisin erhielten.

Die Behandlung der Patienten im Insulin glulisin q. d.-Arm („Basal-Plus“-Therapie) entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Teilanwendungsgebiet B, da eine einmal tägliche Anwendung eines Bolusinsulins nicht als optimiertes Insulintherapie regime

anzusehen ist. Die Behandlung der Patienten in diesem Studienarm entsprach daher nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Teilanwendungsgebiet B, sodass die Ergebnisse dieses Studienarms in Abschnitt 4.3.1 nicht dargestellt werden.

In allen Studienarmen erhielten die Patienten zusätzlich zur Studienmedikation des jeweiligen Studienarms einmal täglich Insulin glargin, wobei die Dosis so titriert wurde, dass ein Nüchternblutzuckerwert von 80 bis 100 mg/dl erreicht wurde. Patienten, die vor Studienbeginn Metformin erhalten hatten, erhielten außerdem auch während der Studie weiterhin Metformin.

Auswertung der Endpunkte

Die primären Endpunkte der Studie waren die Änderung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 26 und die Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26. Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 26 wurde auf Nicht-Unterlegenheit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Insulin glulisin q. d. bzw. gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Insulin glulisin t. i. d. (ICT) getestet. Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26 wurde auf Überlegenheit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Insulin glulisin t. i. d. (ICT) getestet. Weitere sekundäre Endpunkte der Studie waren u. a. patientenberichtete Ergebnisse auf Basis validierter Fragebögen (TSQM, IWQoL-Lite). 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 mittels eines ANCOVA-Modells, wobei die Entscheidung über die Gültigkeit der Hypothesen mittels der Grenzen der von dem Modell errechneten Konfidenzintervalle gefällt wurde.

Die Sicherheitsendpunkte wurden in der Studie deskriptiv nach Behandlungsgruppe dargestellt, ohne dass statistische Tests angewendet wurden. Im vorliegenden Dossier wird diesem Vorgehen für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA-Kodierung entsprochen (ausgenommen den unerwünschten Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betrafen), wobei unerwünschte Ereignisse, deren relative Häufigkeiten sich zwischen den Behandlungsgruppen um mehr als fünf Prozentpunkte unterscheiden, detailliert dargestellt werden. Für die Gesamtraten der Sicherheitsendpunkte inklusive der unerwünschten Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt betrafen, sowie für dichotome sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden hingegen Effektschätzer ohne Adjustierung aus den Rohdaten errechnet. Die Berechnung des p-Werts erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Konfidenzintervalle unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers (Risikodifferenz) bzw. des logarithmierten Effektschätzers (Odds Ratio, Relatives Risiko).

Studienpopulation

Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene basalinsulinerfahrene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit einer Behandlung aus Basalinsulin allein oder Basalinsulin in Kombination mit einem bis drei OAD, die Metformin, ein Sulfonylharnstoff, ein Glinid oder ein DPP-4-Inhibitor sein konnten, nicht ausreichend reguliert werden konnte und bei denen eine Intensivierung der Therapie angezeigt war. Patienten, die mit Basalinsulin allein oder Basalinsulin in Kombination mit Metformin vorbehandelt worden waren und bei der Screening-Visite einen HbA1c $< 7,5$ % oder > 10 % aufwiesen, sowie Patienten, die mit Basalinsulin und einer Kombination aus OAD, die einen Sulfonylharnstoff, und/oder ein Glinid und/oder einen DPP-4-Inhibitor beinhaltete, vorbehandelt worden waren und bei der Screening-Visite einen HbA1c $< 7,0$ % oder > 10 % aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weitere relevante Ausschlusskriterien waren die Anwendung jeglicher nicht in den Einschlusskriterien genannter blutzuckersenkender Arzneimittel innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite, Absetzen eines GLP-1-Rezeptoragonisten wegen fehlender Sicherheit, Verträglichkeit oder Wirksamkeit in der Vergangenheit, jegliche vorherige Anwendung eines kurzwirksamen Insulins (außer während einer akuten Krankheit oder eines Krankenhausaufenthalts) oder von Lixisenatid, 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.

Patientencharakteristika

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Parameter Alter, Geschlecht und Ethnie sowie krankheitsbezogener Parameter wie HbA1c, Krankheitsdauer und Vorbehandlung zwischen den drei Studienarmen festgestellt. Die Patienten waren ca. 60 Jahre alt, zu ca. 55 % weiblich und zu mehr als 90 % kaukasischer Abstammung. Zur Screening-Visite lag der HbA1c-Wert der Patienten bei ca. 8,5 %, bei einer mittleren Erkrankungsdauer des Diabetes von etwas mehr als 12 Jahren (Basalinsulin mehr als 3 Jahre) und einem mittleren BMI von ca. 32 kg/m². Etwa zwei Drittel der Patienten verwendete als Basalinsulin vor der Studie Insulin glargin, weniger häufig wurden Insulin detemir (ca. 10 %) und NPH-Insulin (ca. 24 %) verwendet. Zur Baseline (nach Titration der Insulin-glargin-Dosis in der Run-In-Phase auf einen selbst gemessenen NBZ zwischen 80 und 100 mg/dl) lag der HbA1c-Wert der Patienten bei ca. 7,9 %. Etwa 86 % der Patienten erhielten vor und während der Studie Metformin. Außerdem erhielten vor der Studie etwa 46 % der Patienten einen Sulfonylharnstoff und etwa 12 % einen DPP-4-Inhibitor. Die mittlere Metformin-Dosis lag nach Einstellung in der Run-In-Phase bei knapp unter 2100 mg und ca. 30 % der Patienten in den bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen wiesen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt wurden mehr als 80 % der in die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) eingeschlossenen Patienten, die unter Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD

keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten, in einem europäischen oder nordamerikanischen Zentrum behandelt. Etwa 27 % dieser Patienten wurden in einem west- oder zentraleuropäischen Zentrum behandelt. Mehr als 90 % 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 nur für den Endpunkt Änderung des IWQoL-Lite eine signifikante Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Regionen festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Es liegt daher kein Hinweis auf eine konsistente Effektmodifikation durch die Region vor. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit insgesamt 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			
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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.

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 des IWQoL-Lite	Unerwünschte Ereignisse	Bestätigte symptoma- tische Hypo- glykämien	Schwere symptoma- tische Hypo- glykämien
GetGoal- Duo 2 (EFC12626)	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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	<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 26), nach Ende der randomisierten Behandlungsphase der Studie sowie nach Ende der Studie (siehe oben), 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: Auswertung auf Grundlage der Annahme der approximierten Normalverteilung der unadjustierten Effektschätzer (Risikodifferenz) bzw. logarithmierten Effektschätzer (Odds Ratio, relatives Risiko)</p>
SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse	

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

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

Tabelle 4-21: 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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population										
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		ICT vs. Lixisenatid + 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	298	1 (0,3)	294	2 (0,7)	2,03 [0,2; 22,6]	0,5629	2,03 [0,2; 22,2]	0,5631	0,3 [-0,8; 1,5]	0,5556
Tod während Behandlungsphase	298	0	294	2 (0,7)	_ ^b	_ ^b	_ ^b	_ ^b	0,7 [-0,3; 1,6]	0,1559
Tod nach Behandlungsphase	298	1 (0,3)	294	0	0,0 [_ ^b]	_ ^b	0,0 [_ ^b]	_ ^b	-0,3 [-1,0; 0,3]	0,3165
Tod nach Studie	298	0	294	0	_ ^b	_ ^b	_ ^b	_ ^b	_ ^b	_ ^b

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); t. i. d.: *ter in die (dreimal täglich)*; OR: *Odds ratio*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

^a Berechnung unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers (Risikodifferenz) bzw. des logarithmierten Effektschätzers (*Odds ratio*, relatives Risiko)

^b Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich

Quelle: t_duo2ger_ae_deaths_byperiod.pdf

Die Gesamtrate der Todesfälle war im Verlauf der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei insgesamt nur drei Todesfälle auftraten (Tabelle 4-22). Es starben einer der mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelten Patienten sowie zwei der mit ICT behandelten Patienten. Somit ergab sich bei einem RR von 2,03 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Todesfall in der mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelten Gruppe trat in der Nachbeobachtungszeit im Anschluss an die randomisierte Behandlungsphase auf, während die beiden Todesfälle in der mit ICT 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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	(Primärer Endpunkt der Studie) Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 26 Zeitlicher Verlauf des mittleren (<i>LS mean</i>) HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 26 Analysepopulation: mITT-Population Statistisches Modell: ANCOVA (LOCF)
LS: <i>Least square</i> ; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; ANCOVA: Kovarianzanalyse; LOCF: <i>Last observation carried forward</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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
HbA1c (%)	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + 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	292	7,76 (0,56)	-	-	295	7,79 (0,60)	-	-	-	-	-	-
Woche 26	292	7,17 (0,77)	292	-0,63 (0,054)	295	6,96 (0,73)	295	-0,84 (0,053)	-0,21 (0,059)	[-0,328; -0,095]	0,0004	-0,300 [-0,461; -0,133]

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: *Modified intent-to-treat*; t. i. d.: *Ter in die (dreimal täglich)*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline*, angegeben ist der *least square* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein) und Land als *fixed effects* sowie Baseline HbA1c-Wert als Kovariate

Quelle: t_duo2ger_hba1c_locf_ancova.pdf

In der mITT-Population zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zu den Patienten unter ICT eine statistisch signifikant stärkere ($p = 0,0004$) Verringerung des mittleren HbA1c um -0,21 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.

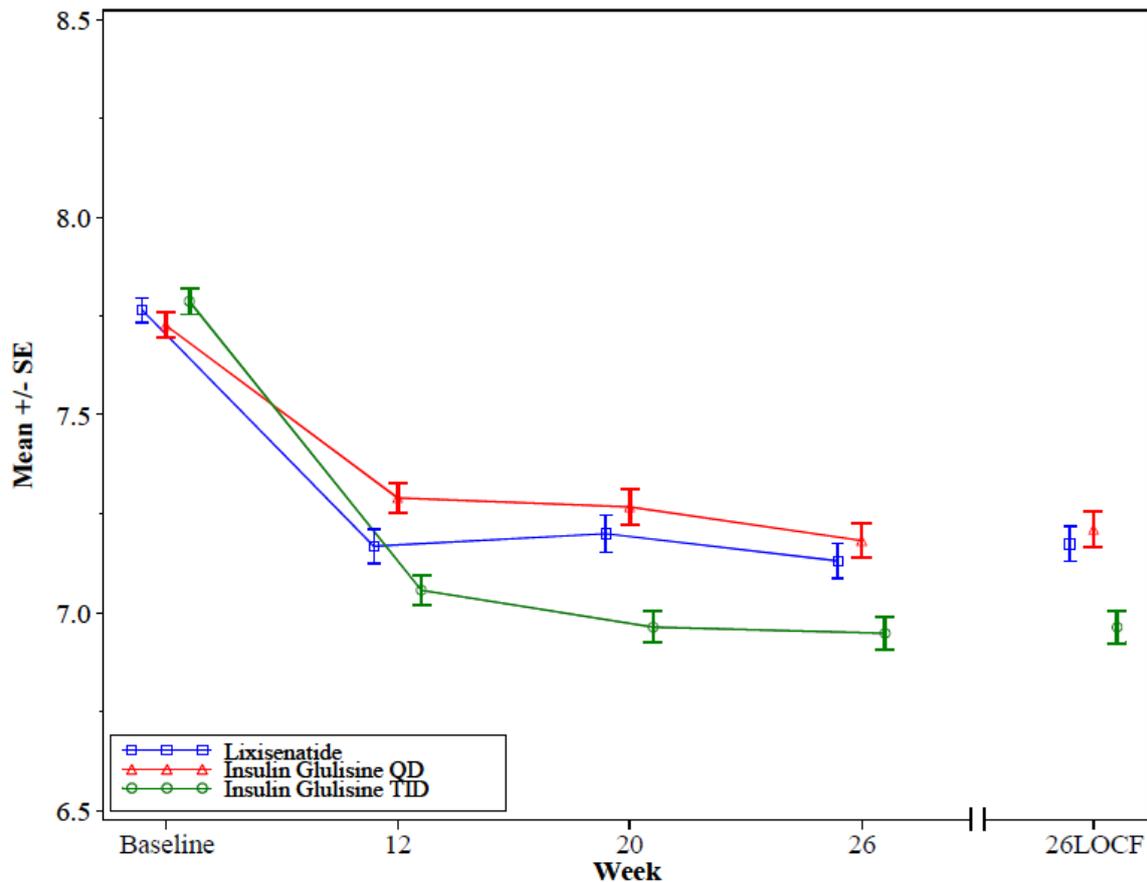


Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf der Änderung des mittleren HbA1c-Werts in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626; mITT-Population). SE: Standardfehler; *Lixisenatide*: Freie Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid; *Insulin Glulisine TID*: Intensivierte konventionelle Therapie (ICT); LOCF: *Last observation carried forward*. (Quelle: *Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)*, Appendix 16.2.6, Abbildung 16.2.6.1.4)

In der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) zeigte sich über die 26-wöchige Behandlungsphase sowohl bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid als auch bei den Patienten unter ICT von Baseline bis Woche 12 eine rasche Reduktion des HbA1c-Werts von ca. 7,7 % auf ca. 7,1 % (ICT) bzw. 7,3 % (Lixisenatid + Insulin glargin). Im weiteren Studienverlauf nahm der HbA1c-Wert in beiden Behandlungsgruppen dann nur noch geringfügig ab, bis nach Woche 26 Werte von 6,96 % (ICT) bzw. 7,17 % (Lixisenatid + Insulin glargin) erreicht wurden.

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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	(Primärer Endpunkt der Studie) Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) Körpergewichts von Baseline bis Woche 26 Analysepopulation: mITT-Population Statistisches Modell: ANCOVA (LOCF)
LS: <i>Least square</i> ; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; ANCOVA: Kovarianzanalyse; LOCF: <i>Last observation carried forward</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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
Körpergewicht (kg)	Lixisenatid + Insulin glargine (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + 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	295	90,10 (17,39)	-	-	295	90,00 (17,21)	-	-	-	-	-	-
Woche 26	295	89,37 (18,14)	295	-0,63 (0,276)	295	91,29 (17,27)	295	1,37 (0,271)	1,99 (0,305)	[1,396; 2,593]	<0,0001	0,54 [0,381; 0,707]

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: *Modified intent-to-treat*; t. i. d.: *Ter in die (dreimal täglich)*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline*, angegeben ist der *least square* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein) und Land als *fixed effects* sowie Baseline Körpergewicht als Kovariate

Quelle: t_duo2ger_weight_locf_ancova.pdf

In der mITT-Population zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine leichte Abnahme des Körpergewichts, wohingegen die Patienten unter ICT eine leichte Zunahme des Körpergewichts zeigten. Die Differenz der Veränderung des Körpergewichts von Baseline zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) der Änderung des mittleren Körpergewichts von 1,99 kg (Tabelle 4-28). 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.

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 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 4-29: Operationalisierung von Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts

Studie	Operationalisierung
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	<p>Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) IWQoL-Lite-Gesamtwerts von Baseline bis Woche 26</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: ANCOVA (LOCF)</p>
<p>LS: <i>Least square</i>; mITT: <i>Modified intent-to-treat</i>; ANCOVA: Kovarianzanalyse; LOCF: <i>Last observation carried forward</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 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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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. 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.

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 in allen Domänen des Fragebogens mehr als 5 % betrug. Wie in Tabelle 4-31 dargestellt, wurde jedoch für alle Domänen eine Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population von über 70 % erzielt. Zudem konnten zwischen 79,6 und 94,4 % und damit der weitaus überwiegende Anteil der Patienten in die MMRM-Analyse der jeweiligen Domänen eingehen, die Verzerrung durch fehlende ausgefüllte Fragebögen keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Tabelle 4-31: Berücksichtigungsanteil des IWQoL-Lite nach Erhebungszeitpunkt

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population						
	Lixisenatid + Insulin glargin (N=297)			ICT (N=295)		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT-Rücklaufquote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT-Rücklaufquote (%)
Baseline	297	261 (87,9)	87,9	295	277 (93,9)	93,9
Woche 12	287	249 (86,8)	83,8	290	269 (92,8)	92,8
Woche 26	276	234 (84,8)	78,8	285	269 (94,4)	94,4

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: *Modified intent-to-treat*; t. i. d.: *Ter in die (dreimal täglich)*;
Quelle: t_duo2ger_qsiwq_tot_resp.pdf

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 des IWQoL-Lite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + 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	251	80,87 (18,09)	-	-	270	80,12 (18,40)	-	-	-	-	-	-
Woche 26	251	84,40 (15,62)	251	2,49 (0,831)	270	80,99 (17,94)	270	-0,19 (0,802)	-2,68 (0,899)	[-4,448; -0,919]	0,0029	-0,26 [-0,438; -0,090]
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>												
Baseline	254	70,87 (23,12)	-	-	274	70,45 (22,65)	-	-	-	-	-	-
Woche 26	254	75,52 (20,81)	254	2,54 (1,143)	274	70,40 (22,87)	274	-2,16 (1,101)	-4,71 (1,239)	[-7,138; -2,273]	0,0002	-0,33 [-0,506; -0,161]
<i>Selbstbewusstsein</i>												
Baseline	254	80,72 (24,81)	-	-	274	78,12 (26,94)	-	-	-	-	-	-
Woche 26	254	84,88 (20,44)	254	3,43 (1,206)	274	81,15 (24,84)	274	1,75 (1,162)	-1,68 (1,304)	[-4,244; 0,874]	0,1966	-0,11 [-0,286; 0,059]
<i>Sexualleben</i>												
Baseline	237	82,25 (25,85)	-	-	264	82,91 (25,02)	-	-	-	-	-	-

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

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + 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 26	237	85,44 (22,21)	237	4,61 (1,486)	264	83,17 (23,64)	264	1,84 (1,422)	-2,78 (1,601)	[-5,920; 0,367]	0,0834	-0,16 [-0,334; 0,021]
<i>Einschränkungen im öffentlichen Leben</i>												
Baseline	252	92,38 (15,86)	-	-	272	92,43 (14,90)	-	-	-	-	-	-
Woche 26	252	93,77 (12,74)	252	0,56 (0,811)	272	92,90 (13,58)	272	-0,15 (0,783)	-0,71 (0,876)	[-2,425; 1,014]	0,4208	-0,07 [-0,244; 0,102]
<i>Arbeit</i>												
Baseline	251	90,36 (14,96)	-	-	268	90,16 (17,09)	-	-	-	-	-	-
Woche 26	251	91,24 (14,33)	251	-0,41 (0,975)	268	90,63 (15,58)	268	-0,61 (0,944)	-0,20 (1,055)	[-2,274; 1,866]	0,8466	-0,02 [-0,191; 0,157]
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least square</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein) und Land als <i>fixed effects</i> sowie Baseline IWQoL-Lite-Gesamtwert als Kovariate Quelle: t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova.pdf; t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova.pdf; t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova.pdf; t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova.pdf; t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova.pdf; t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova.pdf; t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova.pdf;												

In der mITT-Population zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine Verbesserung des mittleren IWQoL-Lite-Gesamtwerts, während sich bei den Patienten unter ICT eine leichte Verschlechterung des mittleren IWQoL-Lite-Gesamtwerts zeigte. Die Differenz der Veränderung des

IWQoL-Lite-Gesamtwerts von Baseline zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied der Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts um -2,68 Einheiten zuungunsten von ICT (Tabelle 4-32). 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. In den einzelnen Domänen des IWQoL-Lite wurde ausschließlich für die Domäne körperliche Funktionsfähigkeit eine signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren IWQoL-Lite-Werts gezeigt. Die Differenz der Veränderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „körperliche Funktionsfähigkeit“ von Baseline zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied um -4,71 Einheiten zuungunsten der ICT. 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.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe 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 4-33: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	<p>TEAE: Unerwünschte Ereignisse im randomisierten Behandlungszeitraum von Baseline bis Woche 26</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate TEAE - Schwerwiegende TEAE - TEAE, die einen Therapieabbruch zur Folge haben - Gastrointestinale TEAE nach MedDRA PT <p>Analysepopulation: Safety-Population</p> <p>Statistisches Modell: Auswertung auf Grundlage der Annahme der approximierten Normalverteilung der unadjustierten Effektschätzer (Risikodifferenz) bzw. logarithmierten Effektschätzer (Odds Ratio, relatives Risiko)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TEAE nach MedDRA PT <p>Analysepopulation: Safety-Population</p> <p>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>

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

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

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

GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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. Das Verzerrungspotenzial der schwerwiegenden TEAE wird daher als niedrig und das der Gesamtrate der TEAE und der TEAE, die zum Therapieabbruch führten, als hoch bewertet. 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. 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 4-35: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal (EFC12626) – Safety-Population										
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		ICT vs. Lixisenatid + Insulin glargin ^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
Gesamtrate TEAE	298	221 (74,2)	294	236 (80,3)	1,42 [1,0; 2,1]	0,0771	1,08 [1,0; 1,2]	0,0770	6,1 [-0,6; 12,8]	0,0754
Schwerwiegende TEAE	298	11 (3,7)	294	14 (4,8)	1,30 [0,6; 2,9]	0,5183	1,29 [0,6; 2,8]	0,5185	1,1 [-2,2; 4,3]	0,5174
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	298	15 (5,0)	294	3 (1,0)	0,19 [0,1; 0,7]	0,0103	0,20 [0,1; 0,7]	0,0109	-4,0 [-6,7; -1,3]	0,0040
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; OR: <i>Odds ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; RR: <i>Relatives Risiko</i> ; RD: <i>Risikodifferenz</i> ; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i> ; ^a Berechnung unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers (Risikodifferenz) bzw. des logarithmierten Effektschätzers (<i>Odds ratio</i> , relatives Risiko) Quelle: t_duo2ger_ae_overview.pdf										

Die Gesamtrate der TEAE war im Verlauf der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) in der Safety-Population in der Gruppe der mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelten Patienten etwas niedriger als in der Gruppe der mit ICT behandelten Patienten (Tabelle 4-35). Es traten bei 74,2 % der mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelten Patienten sowie bei 80,3 % der mit ICT behandelten Patienten TEAE auf. Es ergab sich bei einem RR von 1,08 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Gesamtrate der schwerwiegenden TEAE war ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Es ergab sich für die schwerwiegenden TEAE bei einem RR von 1,29 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-35). Die Gesamtrate der TEAE, die zum Therapieabbruch führten, war in der Gruppe der mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelten Patienten etwas höher als in der Gruppe der mit

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

ICT behandelten Patienten. Es ergab sich bei einem RR von 0,20 ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0109$) zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid.

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 4-36 Ergebnisse für unerwünschte gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population										
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		ICT vs. Lixisenatid + 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	298	105 (35,2)	294	22 (7,5)	0,15 [0,1; 0,2]	<0,0001	0,21 [0,1; 0,3]	<0,0001	-27,8 [-34,0; -21,6]	<0,0001
HLGT: Gastrointestinale Motilität und Defäkations Zustand	298	25 (8,4)	294	8 (2,7)	0,31 [0,1; 0,7]	0,0043	0,32 [0,1; 0,7]	0,0046	-5,7 [-9,3; -2,0]	0,0024
HLT: Diarrhö	298	20 (6,7)	294	4 (1,4)	0,19 [0,1; 0,6]	0,0029	0,20 [0,1; 0,6]	0,0032	-5,4 [-8,5; -2,2]	0,0008
PT: Diarrhö	298	20 (6,7)	294	4 (1,4)	0,19 [0,1; 0,6]	0,0029	0,20 [0,1; 0,6]	0,0032	-5,4 [-8,5; -2,2]	0,0008
HLT: Gastrointestinale atonische und Hypomotilitäts- störungen NEC	298	6 (2,0)	294	3 (1,0)	0,50 [0,1; 2,0]	0,3327	0,51 [0,1; 2,0]	0,3332	-1,0 [-3,0; 1,0]	0,3220
PT: Obstipation	298	3 (1,0)	294	2 (0,7)	0,67 [0,1; 4,1]	0,6663	0,68 [0,1; 4,0]	0,6664	-0,3 [-1,8; 1,1]	0,6639
PT: gastro-	298	3	294	1	0,34 [0,0; 3,2]	0,3456	0,34 [0,0; 3,2]	0,3461	-0,7 [-2,0; 0,6]	0,3202

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

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population										
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		ICT vs. Lixisenatid + Insulin glargin ^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
oesophageale Refluxerkrankung		(1,0)		(0,3)						
HLGT: Gastrointestinale Symptome	298	94 (31,5)	294	10 (3,4)	0,08 [0,0; 0,2]	<0,0001	0,11 [0,1; 0,2]	<0,0001	-28,1 [-33,8; -22,5]	<0,0001
HLT: Dyspeptische Symptome	298	9 (3,0)	294	1 (0,3)	0,11 [0,0; 0,9]	0,0365	0,11 [0,0; 0,9]	0,0377	-2,7 [-4,7; -0,6]	0,0105
PT: Dyspepsie	298	5 (1,7)	294	1 (0,3)	0,20 [0,0; 1,7]	0,1429	0,20 [0,0; 1,7]	0,1440	-1,3 [-2,9; 0,3]	0,1019
PT: Aufstossen	298	3 (1,0)	294	0	0,00 [- ^b]	- ^b	0,00 [- ^b]	- ^b	-1,0 [-2,1; 0,1]	0,0817
HLT: Flatulenz, Aufblähung, Distension	298	5 (1,7)	294	0	0,00 [- ^b]	- ^b	0,00 [- ^b]	- ^b	-1,7 [-3,1; -0,2]	0,0241
PT: Bauch aufgetrieben	298	4 (1,3)	294	0	0,00 [- ^b]	- ^b	0,00 [- ^b]	- ^b	-1,3 [-2,6; -0,0]	0,0441
HLT: Gastrointestinale und abdominale Schmerzen	298	11 (3,7)	294	2 (0,7)	0,18 [0,0; 0,8]	0,0259	0,18 [0,0; 0,8]	0,0269	-3,0 [-5,3; -0,7]	0,0116
PT: Abdominalschmerz	298	8 (2,7)	294	1 (0,3)	0,12 [0,0; 1,0]	0,0495	0,13 [0,0; 1,0]	0,0507	-2,3 [-4,3; -0,4]	0,0186
PT: Schmerzen Oberbauch	298	3 (1,0)	294	1 (0,3)	0,34 [0,0; 3,2]	0,3456	0,34 [0,0; 3,2]	0,3461	-0,7 [-2,0; 0,6]	0,3202

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

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population										
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		ICT vs. Lixisenatid + Insulin glargin ^a					
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]	p-Wert	RR [95 % KI]	p-Wert	RD [95 % KI]	p-Wert
HLT: Gastrointestinale Symptome NEC	298	3 (1,0)	294	0	0,00 [- ^b]	- ^b	0,00 [- ^b]	- ^b	-1,0 [-2,1; 0,1]	0,0817
PT: abdominale Beschwerden	298	3 (1,0)	294	0	0,00 [- ^b]	- ^b	0,00 [- ^b]	- ^b	-1,0 [-2,1; 0,1]	0,0817
HLT: Übelkeit und Erbrechen	298	79 (26,5)	294	7 (2,4)	0,07 [0,0; 0,1]	<0,0001	0,09 [0,0; 0,2]	<0,0001	-24,1 [-29,4; -18,8]	<0,0001
PT: Übelkeit	298	75 (25,2)	294	3 (1,0)	0,03 [0,0; 0,1]	<0,0001	0,04 [0,0; 0,1]	<0,0001	-24,1 [-29,2; -19,1]	<0,0001
PT: Erbrechen	298	26 (8,7)	294	6 (2,0)	0,22 [0,1; 0,5]	0,0009	0,23 [0,1; 0,6]	0,0011	-6,7 [-10,3; -3,1]	0,0003

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); t. i. d.: *Ter in die (dreimal täglich)*; OR: *Odds ratio*; KI: *Konfidenzintervall*; RR: *Relatives Risiko*; RD: *Risikodifferenz*; TEAE: *Treatment emergent adverse events*; SOC: *System organ class*; HLT: *High level term*; HLTG: *High level group term*; PT: *Preferred term*

^a Berechnung unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers (Risikodifferenz) bzw. des logarithmierten Effektschätzers (*Odds ratio*, relatives Risiko)

^b Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich

Quelle: t_duo2ger_ae_hlgt_freq.pdf

Die Gesamtrate der TEAE, die gemäß MedDRA den Gastrointestinaltrakt betreffen, war im Verlauf der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) in der Gruppe der mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelten Patienten höher als in der Gruppe der mit ICT behandelten Patienten (

Tabelle 4-36). Insgesamt traten bei den mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelten Patienten bei insgesamt 35,2 % sowie bei der mit ICT behandelten Patienten bei 7,5 % unerwünschte gastrointestinale Ereignisse auf. Auf Ebene der PT weisen 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 [5, 10, 47]. Die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid fiel dementsprechend in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) im Verlauf der Behandlung auf ein mit der Inzidenz unter ICT vergleichbares Niveau, nachdem diese Ereignisse in den ersten 30 bis 60 Tagen der Behandlung unter der Kombination noch deutlich häufiger auftraten (Abbildung 4-3, Abbildung 4-4). Zudem waren nur zwei der 105 aufgetretenen gastrointestinalen TEAE schwerwiegende TEAE (Tabelle 4-37). 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 [48].

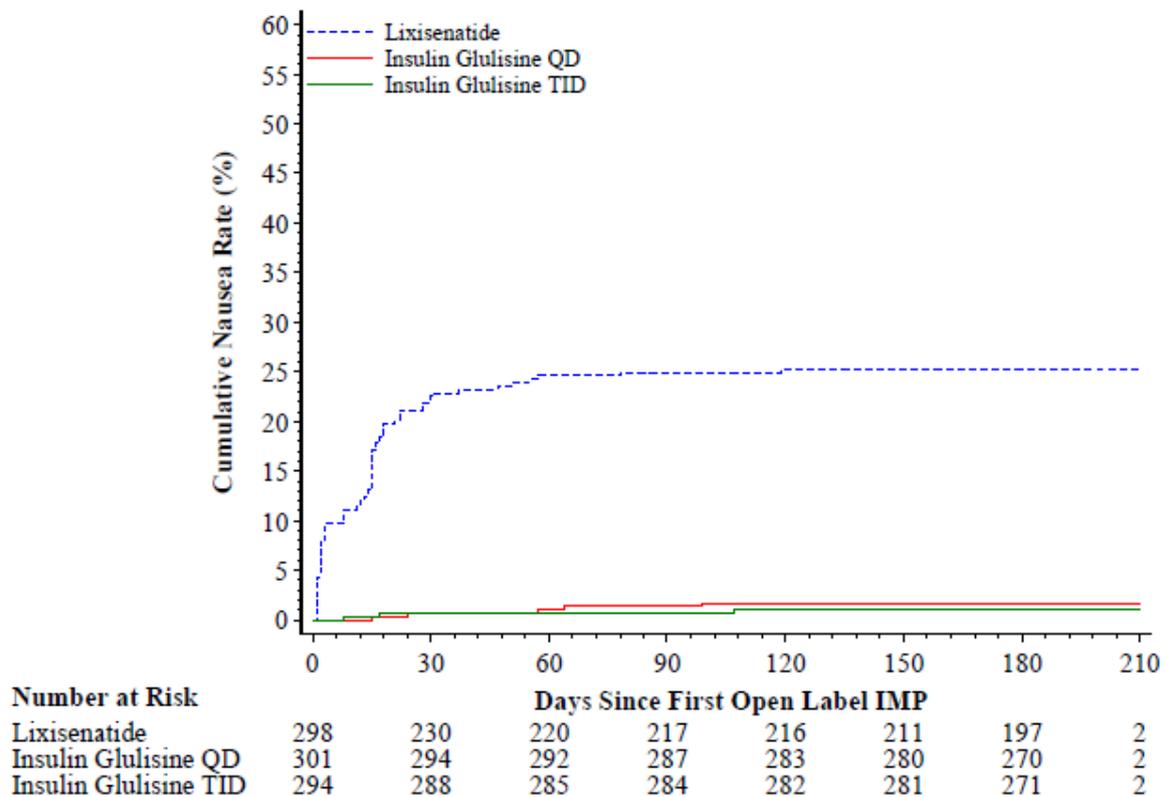


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Übelkeit während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden (Safety-Population). TEAE: *Treatment emergent adverse events*; QD: *Quaque dies (einmal täglich)*; TID: *Ter in die (dreimal täglich)*; IMP: *Investigational medicinal product*. (Quelle: *Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)*, Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.13)

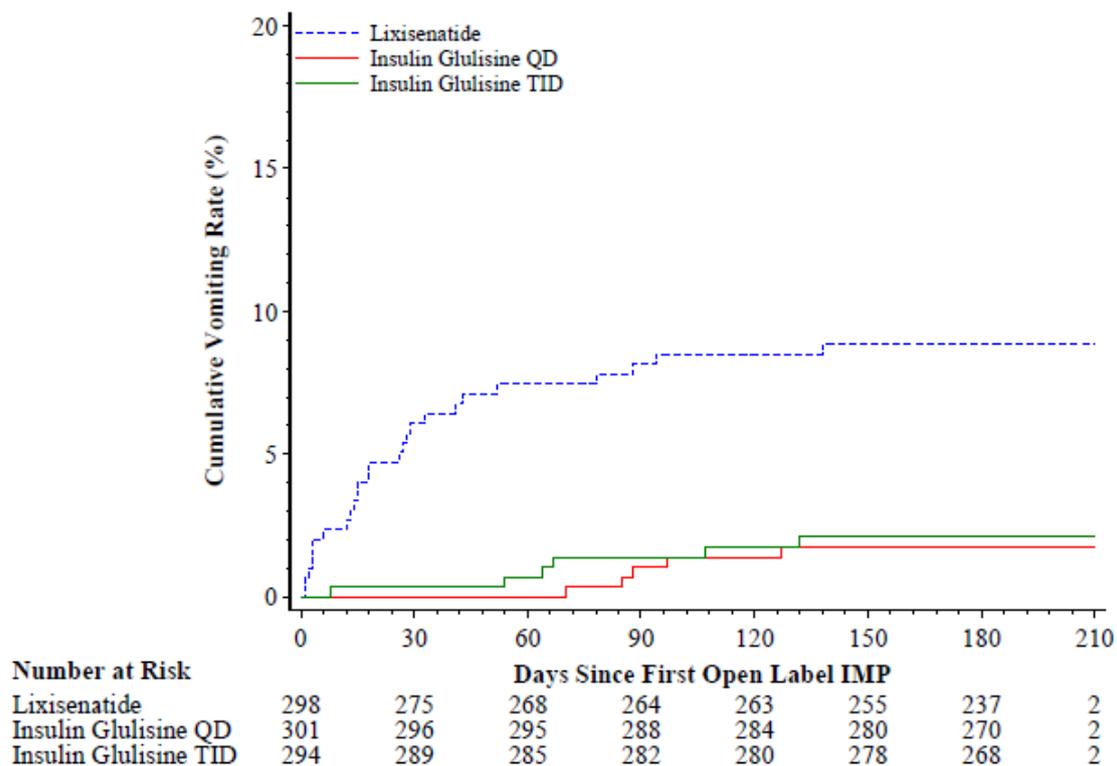


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Erbrechen während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden (Safety-Population). TEAE: *Treatment emergent adverse events*; QD: *Quaque dies* (einmal täglich); TID: *Ter in die* (dreimal täglich); IMP: *Investigational medicinal product*. (Quelle: *Clinical Study Report GetGoal-Duo 2 (EFC12626)*, Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.14)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population					
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		Lixisenatid + Insulin glargin vs. ICT
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	298	3 (1,0)	294	1 (0,3)	0,7
Zellulitis	298	0	294	1 (0,3)	-0,3

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population					
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		Lixisenatid + Insulin glargin vs. ICT
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
Septische Arthritis durch Staphylokokken	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Erysipel	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Infektion des Penis	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	298	3 (1,0)	294	3 (1,0)	0
Invasives duktales Mammakarzinom	298	1 (0,3)	294	1 (0,3)	0
Pankreaskarzinom mit Metastasen	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Bösartige Neubildung	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
Gebärmutterkrebs	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Basalzellkarzinom	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Appetit vermindert	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Dehydratation	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Erkrankungen des Nervensystems	298	1 (0,3)	294	2 (0,7)	-0,4
Apoplektischer Insult	298	1 (0,3)	294	2 (0,7)	-0,4
Herzerkrankungen	298	1 (0,3)	294	5 (1,7)	-1,4
Atrioventrikulärer Block komplett	298	0	294	1 (0,3)	-0,3

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population					
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		Lixisenatid + Insulin glargin vs. ICT
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
Angina pectoris	298	1 (0,3)	294	1 (0,3)	0
Myokardiale Ischaemie	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
Herzinsuffizienz chronisch	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
Herzinsuffizienz dekompensiert	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
Gefäßerkrankungen	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
Hypertonie	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	298	2 (0,7)	294	0	0,7
Epigastrische Beschwerden	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Abdominalschmerz	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Magengeschwür mit Blutung	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Affektionen der Leber und Gallenblase	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Raumforderung in der Leber	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	298	1 (0,3)	294	1 (0,3)	0
Bullosis diabetorum	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Blutendes Hautulkus	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	298	2 (0,7)	294	0	0,7
Nierenversagen	298	1 (0,3)	294	0	0,3
Akutes Nierenversagen	298	1 (0,3)	294	0	0,3

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population					
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		Lixisenatid + Insulin glargin vs. ICT
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
unabsichtliche Ueberdosierung	298	0	294	1 (0,3)	-0,3
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; 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 Quelle: efc12626-16-2-7-ae-data.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. Eine Differenz der Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen von mehr als 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen wurden für den PT „Hypoglykämien“, „Glukose im Blut erniedrigt“ und „Unabsichtliche Überdosierung“ beobachtet. In allen Fällen traten unter ICT mehr der jeweiligen unerwünschten Ereignisse auf als unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid. Alle unerwünschten Ereignisse, für die ein Unterschied festgestellt wurde, stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten hypoglykämischer Ereignisse, die in den folgenden Abschnitten detailliert dargestellt werden. Dies gilt auch für die unter dem PT „Unabsichtliche Überdosierung“ erfassten Ereignisse, da eine Überdosierung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel wie Insulin glulisin primär zum Auftreten einer Hypoglykämie führt [8].

Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene mit Inzidenz ≥ 1 % (exklusive Gastrointestinale Erkrankungen)

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population					
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		Lixisenatid + Insulin glargin vs. ICT
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	298	70 (23,5)	294	81 (27,6)	-4,1
Gastroenteritis	298	4 (1,3)	294	3 (1,0)	0,3
Ohreninfektion	298	4 (1,3)	294	3 (1,0)	0,3
Bronchitis	298	6 (2,0)	294	7 (2,4)	-0,4
Nasopharyngitis	298	14 (4,7)	294	18 (6,1)	-1,4
Pharyngitis	298	6 (2,0)	294	6 (2,0)	0
Sinusitis	298	4 (1,3)	294	1 (0,3)	1,0
Infektion der oberen Atemwege	298	8 (2,7)	294	11 (3,7)	-1,0
Harnwegsinfektion	298	5 (1,7)	294	8 (2,7)	-1,0
Influenza	298	5 (1,7)	294	14 (4,8)	-3,1
Virale Gastroenteritis	298	3 (1,0)	294	3 (1,0)	0
Virusinfektion der Atemwege	298	4 (1,3)	294	4 (1,4)	-0,1
Stoffwechel- und Ernährungsstörungen	298	111 (37,2)	294	157 (53,4)	-16,2
Appetit vermindert	298	6 (2,0)	294	1 (0,3)	1,7
Hypoglykämie	298	107 (35,9)	294	154 (52,4)	-16,5
Psychiatrische Erkrankungen	298	8 (2,7)	294	5 (1,7)	1,0
Depression	298	3 (1,0)	294	2 (0,7)	0,3
Schlaflosigkeit	298	3 (1,0)	294	1 (0,3)	0,7

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population					
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		Lixisenatid + Insulin glargin vs. ICT
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	298	32 (10,7)	294	29 (9,9)	0,8
Kopfschmerz	298	20 (6,7)	294	12 (4,1)	2,6
Schwindelgefühl	298	7 (2,3)	294	3 (1,0)	1,3
Diabetische Neuropathie	298	4 (1,3)	294	1 (0,3)	1,0
Periphere Neuropathie	298	0	294	5 (1,7)	-1,7
Gefäßerkrankungen	298	12 (4,0)	294	11 (3,7)	0,3
Hypertensive Krise	298	4 (1,3)	294	1 (0,3)	1,0
Hypertonie	298	3 (1,0)	294	8 (2,7)	-1,7
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	298	19 (6,4)	294	8 (2,7)	3,7
Husten	298	7 (2,3)	294	4 (1,4)	0,9
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	298	27 (9,1)	294	25 (8,5)	0,6
Arthralgie	298	7 (2,3)	294	6 (2,0)	0,3
Rückenschmerzen	298	7 (2,3)	294	4 (1,4)	0,9
Schmerz in einer Extremität	298	2 (0,7)	294	2 (0,7)	0
Tendonitis	298	3 (1,0)	294	0	1,0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	298	10 (3,4)	294	9 (3,1)	0,3
Diabetische Nephropathie	298	3 (1,0)	294	2 (0,7)	0,3

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population					
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		Lixisenatid + Insulin glargin vs. ICT
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	298	23 (7,7)	294	14 (4,8)	2,9
Asthenie	298	4 (1,3)	294	2 (0,7)	0,6
Fatigue	298	5 (1,7)	294	1 (0,3)	1,4
Ödem peripher	298	1 (0,3)	294	4 (1,4)	-1,1
Arzneimittelunverträglichkeit	298	3 (1,0)	294	0	1,0
Untersuchungen	298	69 (23,2)	294	92 (31,3)	-8,1
Erhöhter Blutdruck	298	1 (0,3)	294	3 (1,0)	-0,7
Lipase erhöht	298	2 (0,7)	294	3 (1,0)	-0,3
Glukose im Blut erniedrigt	298	60 (20,1)	294	82 (27,9)	-7,8
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	298	14 (4,7)	294	28 (9,5)	-4,8
Kontusion	298	3 (1,0)	294	2 (0,7)	0,3
Unabsichtliche Überdosierung	298	0	294	20 (6,8)	-6,8
Schmerzen während eines Eingriffes	298	3 (1,0)	294	1 (0,3)	0,7
Chirurgische und medizinische Eingriffe	298	3 (1,0)	294	1 (0,3)	0,7
Zahnextraktion	298	3 (1,0)	294	0	1,0

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population			
	Lixisenatid + Insulin glargin	ICT	Lixisenatid + Insulin glargin vs. ICT
SOC PT	N Patienten mit Ereignis n (%)	N Patienten mit Ereignis n (%)	Δ relative Häufigkeit
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; 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 Quelle: t_duo2ger_ae_hlgt_freq.pdf			

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 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 4-39: Operationalisierung der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	Ereignisse, die typische Symptome einer Hypoglykämie aufwiesen und unmittelbar durch eine Blutzuckermessung, die einen Blutglukosewert < 60 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. Analysepopulation: Safety-Population Statistisches Modell: Auswertung auf Grundlage der Annahme der approximierten Normalverteilung der unadjustierten Effektschätzer (Risikodifferenz) bzw. logarithmierten Effektschätzer (Odds Ratio, relatives Risiko)

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 4-41: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – Safety-Population										
	Lixisenatid + Insulin glargin		ICT		ICT vs. Lixisenatid + 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 Hypoglykämien (SMPG < 60 mg/dl)	298	94 (31,5)	294	131 (44,6)	1,74 [1,2; 2,4]	0,0012	1,41 [1,1; 1,7]	0,0013	13,0 [5,3; 20,8]	0,0010
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; OR: <i>Odds ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; RR: <i>Relatives Risiko</i> ; RD: <i>Risikodifferenz</i> ; SMPG: <i>Self-monitored plasma glucose</i> ^a Berechnung unter Annahme der approximierten Normalverteilung des Effektschätzers (Risikodifferenz) bzw. des logarithmierten Effektschätzers (<i>Odds ratio</i> , relatives Risiko) Quelle: t_duo2ger_ae_shypo.pdf										

Der Anteil der Patienten mit bestätigten symptomatischen Hypoglykämien war im Verlauf der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) in der Gruppe der mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelten Patienten mit 31,5 % deutlich geringer als in der Gruppe der mit ICT behandelten Patienten, bei denen die Häufigkeit bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (<60 mg/dl) 44,6 % betrug (Tabelle 4-41). Es ergab sich bei einem RR von 1,41 ein statistisch signifikanter Vorteil (p = 0,0013) für die freie Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid hinsichtlich der Häufigkeit bestätigter symptomatischer Hypoglykämien.

Beim zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien zeigten sich keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie (Abbildung 4-5). Während der randomisierten Behandlungsphase traten in zehn von 13 Zwei-Wochen-Intervallen unter ICT mehr bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf als unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid.

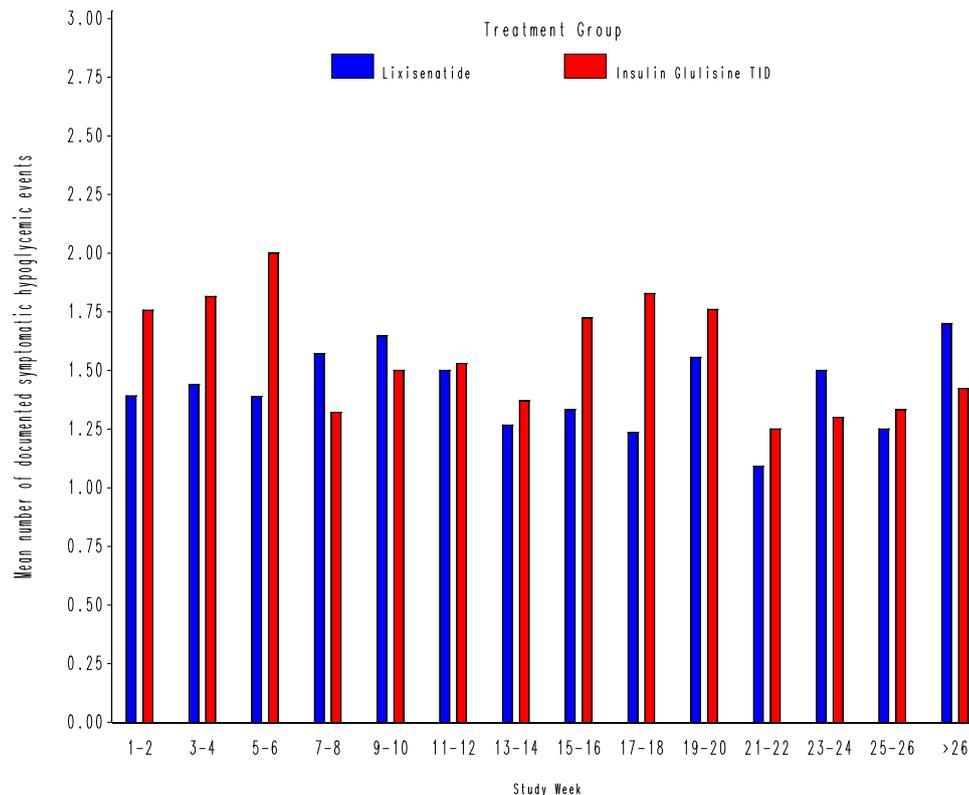


Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (SMPG < 60 mg/dl) während der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626). (Quelle: t_duo2ger_ae_shypo_time.pdf, Abbildung 1.1.1.3)

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

4.3.1.3.1.7 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 4-42: Operationalisierung der schweren symptomatischen Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	<p>Ereignisse, bei denen aufgrund neurologischer Beeinträchtigungen die aktive Hilfe einer anderen Person notwendig ist und die mit einem SMPG < 36 mg/dl einhergehen. Wenn aufgrund der neurologischen Beeinträchtigungen eine Blutzuckermessung nicht möglich war, wird eine neurologische Erholung nach Gabe von oralen Kohlenhydraten, intravenöser Glukose oder Glukagon als ausreichender Beleg dafür angesehen, dass das Ereignis aufgrund einer Unterzuckerung entstanden ist.</p> <p>Schwere symptomatischen 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.</p> <p>Analysepopulation: Safety-Population</p> <p>Statistisches Modell: Auswertung auf Grundlage der Annahme der approximierten Normalverteilung der unadjustierten Effektschätzer (Risikodifferenz) bzw. logarithmierten Effektschätzer (Odds Ratio, relatives Risiko)</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 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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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.

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.

Es traten im Verlauf der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) weder unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid noch unter ICT schwere Hypoglykämien auf. Hinsichtlich dieses Endpunkts besteht demnach kein Unterschied zwischen den untersuchten Interventionen.

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 eine Hypoglykämie als „schwer“ zu klassifizieren, ist davon auszugehen, dass auch nach G-BA-Definition keine schweren symptomatischen Hypoglykämien in der Studie aufgetreten sind.

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 4.3.1.3.1.

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

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

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

Für *a priori* definierte Subgruppen wurden die Trennpunkte übernommen, die im Studienprotokoll der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) festgelegt wurden [2]. Für das vorliegende Dossier wurden *post hoc* drei Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.5):

- 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:

- 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 [49]. 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, [11]). 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 [50].

In der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) war eine multinationale Studie, die in insgesamt 19 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 (Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Spanien, UK)
- Osteuropa (Estland, Lettland, Litauen, Rumänien, Russland, Ukraine)
- Nordamerika (Kanada, USA)
- Lateinamerika (Chile, Mexiko)

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

Tabelle 4-44: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit

Subgruppen	Mortalität	Morbidität ^a		Verträglichkeit ^b			
	Anzahl der Todesfälle	Änderung des HbA1c-Werts	Änderung des Körpergewichts	Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate TEAE	Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende TEAE	Unerwünschte Ereignisse - TEAE, die zum Therapieabbruch führten	Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (< 60 mg/dl)
Demografische Charakteristika							
Alter	– ^c	0,4127	0,5841	0,9469	0,5934	0,9995	0,2672
Geschlecht	– ^c	0,5912	0,8440	0,4317	0,1753	0,9785	0,1861
Ethnie I (<i>race</i>)	– ^c	0,6340	0,9436	0,9992	0,9985	0,9984	0,1589
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	– ^c	0,0467	0,1869	0,2416	0,4251	0,9632	0,9597
Region	– ^c	0,1578	0,1866	0,0671	0,8382	0,9967	0,5437
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere							
Baseline HbA1c	– ^c	0,5662	0,4102	0,2558	0,4842	0,9860	0,2357
Baseline Body-Mass-Index	– ^c	0,8232	0,7347	0,3465	0,0768	0,9764	0,2579
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	– ^c	0,6088	0,2103	0,5659	0,2703	0,9725	0,1417
Dauer der Diabetes Erkrankung - Screening	– ^c	0,0343	0,3215	0,4459	0,6991	0,9837	0,4421
Insulin-Behandlung							
Tägliche Insulin glargin Dosis - Baseline	– ^c	0,7809	0,2507	0,7175	0,6947	0,9692	0,2081
Dauer der	– ^c	0,0367	0,9057	0,0737	0,5438	0,9967	0,8184

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

Subgruppen	Mortalität	Morbidität ^a		Verträglichkeit ^b			
	Anzahl der Todesfälle	Änderung des HbA1c-Werts	Änderung des Körpergewichts	Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate TEAE	Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende TEAE	Unerwünschte Ereignisse - TEAE, die zum Therapieabbruch führten	Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (< 60 mg/dl)
Insulintherapie							
Vorbehandlung							
Metformin - Screening	– ^c	0,8277	0,9865	0,6210	0,9590	0,9563	0,4815
	<p>UE = Unerwünschte Ereignisse; t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i>; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i>;</p> <p>^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als <i>fixed effects</i> sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate. Bei der Analyse des Effektmodifikators „Region“ wurde der <i>fixed effect</i> Land nicht berücksichtigt.</p> <p>^b Berechnung mittels logistischer Regression mit den Einflussfaktoren Behandlung, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“</p> <p>^c Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht sinnvoll möglich</p> <p>Quellen: t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_a1cbl.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_agegrp.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_bmibl.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_cvd.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_ddur.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_ethnic.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_glados.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_insdur.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_onmet.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_race.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_region.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_sex.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_a1cbl.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_agegrp.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_bmibl.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_cvd.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_ddur.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_ethnic.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_glados.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_insdur.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_onmet.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_race.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_region.pdf, t_duo2ger_weight_locf_ancova_sex.pdf, t_duo2ger_ae_overview_a1cbl.pdf, t_duo2ger_ae_overview_agegrp.pdf, t_duo2ger_ae_overview_bmibl.pdf, t_duo2ger_ae_overview_cvd.pdf, t_duo2ger_ae_overview_ddur.pdf, t_duo2ger_ae_overview_ethnic.pdf, t_duo2ger_ae_overview_glados.pdf, t_duo2ger_ae_overview_insdur.pdf, t_duo2ger_ae_overview_onmet.pdf, t_duo2ger_ae_overview_race.pdf, t_duo2ger_ae_overview_region.pdf, t_duo2ger_ae_overview_sex.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_a1cbl.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_agegrp.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_bmibl.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_cvd.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_ddur.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_ethnic.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_glados.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_insdur.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_onmet.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_race.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_region.pdf, t_duo2ger_ae_shypo_sex.pdf</p>						

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

Tabelle 4-45: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum IWQoL-Lite

	Gesundheitbezogene Lebensqualität					
Subgruppen	Änderung des IWQoL-Lite Gesamtwert	Änderung des IWQoL-Lite Körperliche Funktion	Änderung des IWQoL-Lite Selbstbewusstsein	Änderung des IWQoL-Lite Sexualleben	Änderung des IWQoL-Lite Einschränkungen im öffentlichem Leben	Änderung des IWQoL-Lite Arbeit
Demografische Charakteristika						
Alter	0,0840	0,3249	0,0442	0,0680	0,2059	0,5591
Geschlecht	0,0930	0,1718	0,3369	0,4909	0,1595	0,6912
Ethnie I (<i>race</i>)	0,9867	0,9853	0,6822	0,9477	0,2824	0,9492
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	0,3133	0,2317	0,8925	0,1666	0,7527	0,7415
Region	0,0114	0,0262	0,2023	0,2410	0,0141	0,0780
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
Baseline HbA1c	0,1113	0,0806	0,2080	0,2977	0,9337	0,5204
Baseline Body-Mass-Index	0,7621	0,8366	0,6870	0,4838	0,8373	0,5129
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	0,5401	0,7857	0,1599	0,8606	0,3379	0,0362
Dauer der Diabetes Erkrankung - Screening	0,6402	0,2519	0,7449	0,4112	0,6952	0,9887
Insulin-Behandlung						

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

Gesundheitbezogene Lebensqualität						
Subgruppen	Änderung des IWQoL-Lite Gesamtwert	Änderung des IWQoL-Lite Körperliche Funktion	Änderung des IWQoL-Lite Selbstbewusstsein	Änderung des IWQoL-Lite Sexualleben	Änderung des IWQoL-Lite Einschränkungen im öffentlichem Leben	Änderung des IWQoL-Lite Arbeit
Tägliche Insulin glargin Dosis - Baseline	0,4841	0,2996	0,7618	0,7905	0,9036	0,7845
Dauer der Insulintherapie	0,5155	0,4206	0,2170	0,6278	0,5309	0,8374
Vorbehandlung						
Metformin - Screening	0,7501	0,6570	0,8455	0,0597	0,5631	0,4842
<p>UE = Unerwünschte Ereignisse; t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i>; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i>;</p> <p>^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als <i>fixed effects</i> sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate. Bei der Analyse des Effektmodifikators „Region“ wurde der <i>fixed effect</i> Land nicht berücksichtigt.</p> <p>^b Berechnung mittels logistischer Regression mit den Einflussfaktoren Behandlung, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“</p> <p>Quellen: t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_a1cbl.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_agegrp.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_bmibl.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_cvd.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_ddur.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_ethnic.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_glados.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_insdur.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_onmet.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_race.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_region.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_sex.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_a1cbl.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_agegrp.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_bmibl.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_cvd.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_ddur.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_ethnic.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_glados.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_insdur.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_onmet.pdf,</p>						

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

Gesundheitbezogene Lebensqualität						
Subgruppen	Änderung des IWQoL-Lite Gesamtwert	Änderung des IWQoL-Lite Körperliche Funktion	Änderung des IWQoL-Lite Selbstbewusstsein	Änderung des IWQoL-Lite Sexualleben	Änderung des IWQoL-Lite Einschränkungen im öffentlichem Leben	Änderung des IWQoL-Lite Arbeit
	<p>t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_race.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_region.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_sex.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_alcbl.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_agegrp.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_bmibl.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_cvd.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_ddur.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_ethnic.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_glados.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_insdur.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_onmet.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_race.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_region.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_sex.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_alcbl.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_agegrp.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_bmibl.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_cvd.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_ddur.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_ethnic.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_glados.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_insdur.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_onmet.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_race.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_region.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_sex.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_alcbl.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_agegrp.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_bmibl.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_cvd.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_ddur.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_ethnic.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_glados.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_insdur.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_onmet.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_race.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_region.pdf, t_duo2ger_qsiwqsl_locf_ancova_sex.pdf, t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova_alcbl.pdf, t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova_agegrp.pdf, t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova_bmibl.pdf, t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova_cvd.pdf, t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova_ddur.pdf, t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova_ethnic.pdf, t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova_glados.pdf, t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova_insdur.pdf,</p>					

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Werts

Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts nach Ethnie II (*ethnicity*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
HbA1c	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + 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	292	7,17 (0,77)	292	-0,63 (0,054)	295	6,96 (0,73)	295	-0,84 (0,053)	-0,21 (0,059)	[-0,328; -0,095]	0,0004	-0,30 [-0,461; -0,133]
Ethnie II (<i>ethnicity</i>) p-Wert des Interaktionstests ^a : 0,0467												
Hispanisch	62	7,83 (0,55)	62	-0,50 (0,136)	68	7,79 (0,75)	68	-0,93 (0,135)	-0,43 (0,125)	[-0,675; -0,184]	0,0006	-0,60 [-0,949; -0,259]
Nicht-Hispanisch	230	7,74 (0,56)	230	-0,66 (0,060)	227	7,79 (0,55)	227	-0,81 (0,059)	-0,15 (0,067)	[-0,278; -0,014]	0,0306	-0,21 [-0,392; -0,019]

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: *Modified intent-to-treat*; t. i. d.: *Ter in die (dreimal täglich)*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline*, angegeben ist der *least square* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als *fixed effects* sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate.

Quelle: t_duo2ger_hba1c_locf_ancova.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_ethnic.pdf

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnie II (*ethnicity*) ergibt sich für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Werts mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subgruppe der hispanischen Patienten zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine statistisch

signifikant stärkere ($p = 0,0006$) Verbesserung des mittleren HbA1c-Werts um -0,43 Prozentpunkte (Tabelle 4-46). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. In der Subgruppe der nicht-hispanischen Patienten zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung ebenfalls eine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren HbA1c-Werts bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber den Patienten unter ICT. 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.

Da eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal 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 4-47: Subgruppenergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts nach Dauer der Diabetes-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
HbA1c	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + Insulin glargin ^a			
	Baseline		CFB		Baseline		CFB		CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
N	MW (SD)	N	(SE) ^a	N	MW (SD)	N	(SE) ^a					
Alle Patienten	292	7,17 (0,77)	292	-0,63 (0,054)	295	6,96 (0,73)	295	-0,84 (0,053)	-0,21 (0,059)	[-0,328; -0,095]	0,0004	-0,30 [-0,461; -0,133]
Dauer der Diabetes Erkrankung bei Screening				p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0343								
<10 Jahre	118	7,81 (0,58)	118	-0,74 (0,077)	129	7,73 (0,54)	129	-0,80 (0,071)	-0,06 (0,091)	[-0,242; 0,117]	0,4937	-0,09 [-0,340; 0,164]
≥10 Jahre	174	7,73 (0,54)	174	-0,57 (0,063)	166	7,83 (0,64)	166	-0,88 (0,066)	-0,32 (0,078)	[-0,471; -0,164]	<0,0001	-0,45 [-0,662; -0,231]

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: *Modified intent-to-treat*; t. i. d.: *Ter in die (dreimal täglich)*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline*, angegeben ist der *least square* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als *fixed effects* sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate.

Quelle: t_duo2ger_hba1c_locf_ancova.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_ddur.pdf

Für die Subgruppenanalyse nach Dauer der Diabetes-Erkrankung ergibt sich für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Werts mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subgruppe der Patienten, die bereits seit ≥ 10 Jahren an Diabetes erkrankt waren, zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine statistisch signifikant stärkere (p < 0,0001) Verbesserung des mittleren HbA1c-Werts um -0,32 Prozentpunkte (Tabelle 4-47). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um

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

einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. In der Subgruppe der Patienten, die seit < 10 Jahren an Diabetes erkrankt waren, zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung hingegen keine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren HbA1c-Werts bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber den Patienten unter ICT.

Da eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Dauer der Diabetes-Erkrankung 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 4-48: Subgruppenergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts nach Dauer der Insulintherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
HbA1c	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + Insulin glargin ^a			
	Baseline		CFB		Baseline		CFB		CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
N	MW (SD)	N	(SE) ^a	N	MW (SD)	N	(SE) ^a					
Alle Patienten	292	7,17 (0,77)	292	-0,63 (0,054)	295	6,96 (0,73)	295	-0,84 (0,053)	-0,21 (0,059)	[-0,328; -0,095]	0,0004	-0,30 [-0,461; -0,133]
Dauer der Insulintherapie												
p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0367												
<3 Jahre	191	7,76 (0,57)	191	-0,70 (0,062)	188	7,73 (0,57)	188	-0,82 (0,061)	-0,12 (0,074)	[-0,265; 0,024]	0,1031	-0,17 [-0,372; 0,034]
≥3 Jahre	101	7,77 (0,52)	101	-0,51 (0,079)	107	7,89 (0,65)	107	-0,89 (0,078)	-0,38 (0,100)	[-0,575; -0,183]	0,0002	-0,53 [-0,809; -0,258]

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: *Modified intent-to-treat*; t. i. d.: *Ter in die (dreimal täglich)*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline*, angegeben ist der *least square* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als *fixed effects* sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate.

Quelle: t_duo2ger_hba1c_locf_ancova.pdf, t_duo2ger_hba1c_locf_ancova_insdur.pdf

Für die Subgruppenanalyse nach Dauer der Insulintherapie ergibt sich für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Werts mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subgruppe der Patienten, die bereits seit ≥ 3 Jahren mit Insulin behandelt wurden, zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine statistisch signifikant stärkere (p = 0,0002) Verbesserung des mittleren HbA1c-Werts um -0,38 Prozentpunkte (Tabelle 4-48). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um

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

einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. In der Subgruppe der Patienten, die seit < 3 Jahren mit Insulin behandelt wurden, zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung hingegen keine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren HbA1c-Werts bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber den Patienten unter ICT.

Da eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Dauer der Diabetes-Erkrankung 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

4.3.1.3.2.2 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Änderung des IWQoL-Werts

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Gesamtwerts nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + 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	251	84,40 (15,62)	251	2,49 (0,831)	270	80,99 (17,94)	270	-0,19 (0,802)	-2,68 (0,899)	[-4,448; -0,919]	0,0029	-0,26 [-0,438; -0,090]
Region p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0114												
Osteuropa	93	76,80 (21,03)	93	4,51 (1,104)	91	77,10 (19,53)	91	-2,12 (1,097)	-6,64 (1,483)	[-9,547; -3,726]	<0,0001	-0,66 [-0,950; -0,371]
Zentral- und Westeuropa	67	83,20 (14,48)	67	1,98 (1,309)	68	82,31 (14,65)	68	0,12 (1,314)	-1,87 (1,729)	[-5,260; 1,529]	0,2810	-0,19 [-0,523; 0,152]
Nordamerika	45	79,25 (19,73)	45	0,97 (1,541)	57	81,01 (19,42)	57	1,93 (1,387)	0,96 (2,006)	[-2,979; 4,895]	0,6329	0,10 [-0,296; 0,487]
Lateinamerika	46	87,32 (11,73)	46	2,43 (1,542)	54	81,53 (19,39)	54	1,28 (1,431)	-1,15 (2,018)	[-5,111; 2,813]	0,5693	-0,11 [-0,509; 0,280]
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least square</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als <i>fixed effects</i> sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate. Quelle: t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova.pdf, t_duo2ger_qsiwq_locf_ancova_region.pdf												

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

In der Subgruppe der Patienten, die in einem osteuropäischen Zentrum behandelt wurden, zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zu den Patienten unter ICT eine statistisch signifikant stärkere ($p < 0,0001$) Verbesserung des mittleren IWQoL-Lite-Gesamtwerts um 6,64 Einheiten (Tabelle 4-49). 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 den Subgruppen der Patienten, die in einem Zentrum aus einer anderen Region behandelt wurden, zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung hingegen keine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber den Patienten unter ICT.

Da eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal 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 4-50: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Werts der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + Insulin glargin ^a			
	Baseline		CFB		Baseline		CFB		CFB Differenz (SE)	95 % KI	p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a	N	MW (SD)	N	CFB (SE) ^a					
<i>Körperliche Funktion</i>												
Alle Patienten	254	70,87 (23,12)	254	2,54 (1,143)	274	70,45 (22,65)	274	-2,16 (1,101)	-4,71 (1,239)	[-7,138; -2,273]	0,0002	-0,33 [-0,506; -0,161]
Region p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0262												
Osteuropa	94	66,61 (25,24)	94	4,97 (1,541)	93	66,01 (24,02)	93	-4,92 (1,526)	-9,89 (2,063)	[-13,938; -5,839]	<0,0001	-0,70 [-0,988; -0,414]
Zentral- und Westeuropa	68	73,33 (20,04)	68	1,64 (1,813)	70	71,72 (21,10)	70	-0,07 (1,806)	-1,71 (2,400)	[-6,423; 2,998]	0,4757	-0,12 [-0,455; 0,213]
Nordamerika	46	68,68 (26,08)	46	1,97 (2,139)	57	74,20 (21,95)	57	0,08 (1,946)	-1,89 (2,800)	[-7,391; 3,601]	0,4988	-0,13 [-0,524; 0,255]
Lateinamerika	46	78,11 (17,46)	46	2,35 (2,158)	54	72,47 (22,27)	54	-0,45 (2,005)	-2,80 (2,830)	[-8,356; 2,754]	0,3226	-0,20 [-0,593; 0,195]
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least square</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als <i>fixed effects</i> sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate. Quelle: t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova.pdf, t_duo2ger_qsiwqpf_locf_ancova_region.pdf												

Für die Subgruppenanalyse nach Region ergibt sich für den Endpunkt Änderung des IWQoL-Lite-Wert der Domäne „Körperliche Funktion“ mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subgruppe der Patienten, die in einem osteuropäischen Zentrum behandelt wurden, zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung zwischen den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zu den Patienten unter ICT ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) hinsichtlich der Veränderung des mittleren IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Körperliche Funktion“. Bei einer CFB-Differenz von -9,89 Einheiten lag unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine Verbesserung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Körperliche Funktion“ um 4,97 Einheiten und bei den Patienten unter ICT eine Verschlechterung um -4,92 Einheiten vor (Tabelle 4-50). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. In den Subgruppen der Patienten, die in einem Zentrum aus einer anderen Region behandelt wurden, zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung hingegen keine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts bei den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber den Patienten unter ICT.

Da eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Region für keinen anderen Endpunkt außer dem durch den IWQoL-Lite-Wert der Domäne „Körperliche Funktion“ maßgeblich bestimmten IWQoL-Lite-Gesamtwert festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne Selbstbewusstsein nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + 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>Selbstbewusstsein</i>												
Alle Patienten	254	80,72 (24,81)	254	3,43 (1,206)	274	78,12 (26,94)	274	1,75 (1,162)	-1,68 (1,304)	[-4,244; 0,874]	0,1966	-0,11 [-0,286; 0,059]
Alter p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0442												
<50	36	74,40 (29,51)	36	0,42 (2,631)	44	72,08 (31,81)	44	5,82 (2,430)	5,40 (3,356)	[-1,186; 11,991]	0,1078	0,36 [-0,080; 0,810]
≥50<65	147	81,17 (23,32)	147	4,61 (1,467)	144	75,99 (26,48)	144	0,59 (1,445)	-4,02 (1,758)	[-7,467; -0,564]	0,0227	-0,27 [-0,504; -0,038]
≥65	71	83,00 (25,08)	71	2,93 (1,897)	86	84,76 (23,83)	86	1,84 (1,760)	-1,08 (2,395)	[-5,784; 3,617]	0,6510	-0,07 [-0,391; 0,244]
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least square</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als <i>fixed effects</i> sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate. Quelle: t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova.pdf, t_duo2ger_qsiwqse_locf_ancova_agegrp.pdf												

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

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Selbstbewusstsein“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten der Altersgruppen ≥ 50 und < 65 Jahre zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine statistisch signifikant schwächere Verbesserung des mittleren IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Selbstbewusstsein“ um -4,02 Einheiten (Tabelle 4-51). 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 der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant schwächere Verbesserung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Selbstbewusstsein“ bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid um -1,08 Einheiten. In der Subgruppe der Patienten der Altersgruppe < 50 Jahre zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Selbstbewusstsein“ bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid um 5,40 Einheiten.

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

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

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Einschränkungen im öffentlichen Leben“ nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + 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>Einschränkungen im öffentlichen Leben</i>												
Alle Patienten	252	92,38 (15,86)	252	0,56 (0,811)	272	92,43 (14,90)	272	-0,15 (0,783)	-0,71 (0,876)	[-2,425; 1,014]	0,4208	-0,07 [-0,244; 0,102]
Region p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0141												
Osteuropa	94	89,68 (20,51)	94	2,75 (1,080)	93	91,77 (15,81)	93	-1,59 (1,068)	-4,34 (1,444)	[-7,172; -1,501]	0,0028	-0,44 [-0,727; -0,152]
Zentral- und Westeuropa	67	94,33 (11,21)	67	0,15 (1,284)	68	93,90 (11,55)	68	0,15 (1,289)	0,01 (1,698)	[-3,328; 3,338]	0,9974	0,00 [-0,337; 0,338]
Nordamerika	45	91,33 (14,82)	45	-1,64 (1,513)	57	92,02 (15,75)	57	1,67 (1,361)	3,30 (1,969)	[-0,561; 7,169]	0,0937	0,33 [-0,057; 0,726]
Lateinamerika	46	96,09 (9,88)	46	2,75 (1,508)	54	92,13 (16,36)	54	2,74 (1,404)	-0,02 (1,981)	[-3,904; 3,872]	0,9936	-0,00 [-0,396; 0,392]
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least square</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als <i>fixed effects</i> sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate. Quelle: t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova.pdf, t_duo2ger_qsiwqpd_locf_ancova_region.pdf												

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

Hinsichtlich des Endpunkts „Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Einschränkungen im öffentlichen Leben“ zeigt sich für das subgruppenmerkmal Region eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten aus der Region Osteuropa zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Einschränkungen im öffentlichen Leben“ (Tabelle 4-52). 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 aus der Region Nordamerika zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine statistisch nicht signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Einschränkungen im öffentlichen Leben“. In der Subgruppe der Patienten der Region Lateinamerika zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant schwächere Verbesserung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Einschränkungen im öffentlichen Leben“ bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid um 0,02 Einheiten. In der Subgruppe der Patienten der Regionen Zentral- und Westeuropa zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Einschränkungen im öffentlichen Leben“ bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid um 0,01 Einheiten.

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

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

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Arbeit“ nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	Lixisenatid + Insulin glargin (N = 297)				ICT (N = 295)				ICT vs. Lixisenatid + 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>Arbeit</i>												
Alle Patienten	251	90,36 (14,96)	251	-0,41 (0,975)	268	90,16 (17,09)	268	-0,61 (0,944)	-0,20 (1,055)	[-2,274; 1,866]	0,8466	-0,02 [-0,191; 0,157]
Kardiovaskuläre Vorerkrankung p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0362												
Ja	73	90,92 (13,34)	73	-2,38 (1,516)	87	91,81 (14,74)	87	0,77 (1,409)	3,15 (1,911)	[-0,599; 6,904]	0,0995	0,27 [-0,050; 0,581]
Nein	178	90,13 (15,60)	178	0,42 (1,106)	181	89,36 (18,10)	181	-1,24 (1,094)	-1,66 (1,264)	[-4,138; 0,825]	0,1905	-0,14 [-0,348; 0,069]
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.); mITT: <i>Modified intent-to-treat</i> ; t. i. d.: <i>Ter in die (dreimal täglich)</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CFB: <i>Change from baseline</i> , angegeben ist der <i>least square</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsarm (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), Land, jeweilige Subgruppe und Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppe“ als <i>fixed effects</i> sowie jeweiligem Baseline Wert als Kovariate. Quelle: t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova.pdf, t_duo2ger_qsiwqwk_locf_ancova_cvd.pdf												

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

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Arbeit“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal kardiovaskulärer Vorerkrankung eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zeigte sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten

unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine statistisch nicht signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Arbeit“ um 3,15 Einheiten. In der Subgruppe der Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung zeigte sich hingegen nach 26-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter ICT im Vergleich zu den Patienten unter der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid eine statistisch nicht signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Arbeit“ um -1,66 Einheiten (Tabelle 4-53).

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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wurde in drei parallelen Behandlungsgruppen die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Kombination der beiden Wirkstoffe Lixisenatid und Insulin glargin gegenüber zwei Insulintherapieregimen untersucht, in denen Insulin glargin mit dem kurzwirksamen Insulinanalogon Insulin glulisin kombiniert wurde. Dabei erhielt eine der Vergleichsgruppen Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin q. d. („Basal-Plus“-Therapie) und die andere Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d. (ICT). Da nur die letztgenannte Insulintherapie eine korrekte Operationalisierung der zVT in Modul 4B (Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) darstellt, wird im vorliegenden Dossier ausschließlich der Vergleich der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid mit der ICT dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Endpunktkategorien nach Kapitel 5 § 3 Absatz 1 Verfo zusammengefasst.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Während der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) traten in den beiden relevanten Behandlungsgruppen insgesamt nur drei Todesfälle auf, einer unter der Behandlung mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid sowie zwei unter ICT. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen den beiden Therapieregimen lag daher nicht vor.

Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)

Änderung des HbA1c-Werts

Die Änderung des HbA1c-Werts nach 26-wöchiger Behandlung war der primäre Endpunkt der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626), deren Ziel es war, die Nicht-Unterlegenheit der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber den beiden Vergleichstherapien hinsichtlich dieses Endpunkts zu zeigen. Für beide Vergleiche wurde dieses Ziel bei einer klinischen Nicht-Unterlegenheitsschwelle von -0,4 Prozentpunkten erreicht [2, 3].

Im vorliegenden Dossier wurde davon abweichend zweiseitig getestet, ob unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid ein signifikanter Unterschied in der Änderung des HbA1c-Werts gegenüber der ICT eintrat. Die Analyse dieser Fragestellung ergab eine statistisch signifikant stärkere Senkung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 26 unter ICT als unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Change-from-Baseline-(CFB-)Differenz [95 % KI]; p-Wert: -0,21 [-0,328; -0,095]; $p = 0,0004$). Der beobachtete Unterschied ist jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ($H' g$ [95 % KI]: -0,300 [-0,461; -0,133]) nicht klinisch relevant, da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. Dieses Ergebnis wird durch den Abgleich der CFB-Differenz mit der vorgegebenen Schwelle für klinische Nicht-Unterlegenheit bestätigt, da das 95 % KI vollständig oberhalb der vorgegebenen Schwelle liegt.

Änderung des Körpergewichts

Nach 26-wöchiger Behandlung wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) unter ICT gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: 1,99 kg [1,396 kg; 2,593 kg]; $p < 0,0001$). Über den Studienzeitraum stand einer Gewichtssteigerung unter ICT eine Gewichtsreduktion unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber. Der beobachtete Unterschied ist auch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ein klinisch relevanter Effekt, da das 95 % KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt ($H' g$ [95 % KI]: 0,54 [0,381; 0,707]). Gemäß der derzeit gültigen NVL Diabetes mellitus Typ 2 ist Gewichtsneutralität oder Gewichtsreduktion ein wesentliches Ziel der Diabetes-Therapie [4].

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Die Lebensqualität wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) mittels des validierten Fragebogens IWQoL-Lite gemessen, der den Einfluss des Körpergewichts auf die Lebensqualität abbildet. Hinsichtlich der Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts nach 26-wöchiger Behandlung wurde unter ICT gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid ein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -2,68 [-4,448; -0,919]; $p = 0,0029$). Über den Studienzeitraum stand einer leichten Reduktion des IWQoL-Lite-Gesamtwerts unter ICT eine Steigerung unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber. Der beobachtete Unterschied ist jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ($H' g$ [95 % KI]: -0,26 [-0,438; -0,090]) nicht klinisch relevant, da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt.

Der Unterschied im Gesamtwert des IWQoL-Lite wurde maßgeblich getragen durch einen Unterschied in der Domäne „körperliche Funktionsfähigkeit“, in der sich ein statistisch signifikanter Nachteil der ICT gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid

zeigte (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -4,71 [-7,138; -2,273]; $p = 0,0002$). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ($H' g$ [95 % KI]: -0,33 [-0,506; -0,161]) deutet jedoch auch bei Betrachtung des Werts dieser Domäne darauf hin, dass es sich dabei nicht um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt.

Für keinen anderen Wert einer einzelnen Domäne des IWQoL-Lite wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der ICT und der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid beobachtet.

Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)

Unerwünschte Ereignisse

Maßgeblich für die Bewertung der Verträglichkeit der verschiedenen Interventionen waren während der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) diejenigen unerwünschten Ereignisse, die während der randomisierten Behandlungsphase der Studie auftraten oder sich verschlechterten (TEAE). Hinsichtlich der Gesamrate der TEAE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ICT und der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,08 [1,0; 1,2]; $p = 0,0770$). Die Gesamrate 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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ICT und der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid festgestellt (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,29 [0,6; 2,8]; $p = 0,5185$). Ebenfalls als patientenrelevant einzuschätzen sind TEAE, die zum Therapieabbruch führten. Hinsichtlich der Rate der TEAE, die zum Therapieabbruch führten, wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ICT gegenüber der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid festgestellt (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,20 [0,1; 0,7]; $p = 0,0109$).

Bei der Betrachtung der nach MedDRA kodierten TEAE zeigten sich in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) auf Ebene der PT für die den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignisse „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ sowie für die mit Hypoglykämien in Zusammenhang stehenden Ereignisse „Hypoglykämien“, „Glukose im Blut erniedrigt“ und „unabsichtliche Überdosierung“ Unterschiede in der relativen Häufigkeit von mehr als 5 Prozentpunkten. Diese Beobachtung entspricht den bekannten Nebenwirkungen der während der Studie eingesetzten Interventionen, da gastrointestinale Beschwerden eine häufige Nebenwirkung von Lixisenatid und anderen GLP-1-Rezeptoragonisten und Hypoglykämien häufige

Nebenwirkungen von Insulinen sind [5-8]. Unerwünschte Ereignisse, die nach MedDRA den Gastrointestinaltrakt betrafen, traten demnach unter ICT statistisch signifikant seltener auf als unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid. Auf Ebene der PT wurden statistisch signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten für die bereits erwähnten Ereignisse „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ beobachtet. 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.

Die TEAE, die mit Hypoglykämien in Zusammenhang stehen, werden an dieser Stelle nicht näher betrachtet, da im folgenden Abschnitt auf symptomatische Hypoglykämien detailliert eingegangen wird.

Bestätigte und schwere symptomatische Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien wurden in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626), sofern möglich, durch eine Blutzuckermessung bestätigt, bei der ein Wert von < 60 mg/dl als Grenzwert für die Bestätigung einer Hypoglykämie maßgeblich war. Symptomatische Hypoglykämien konnten dabei unter anderem durch Schweißausbrüche, Nervosität, Kraftlosigkeit, Zittern, Schwindel, Heißhunger, Herzrasen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Anfälle, Bewusstlosigkeit oder Koma gekennzeichnet sein. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien traten während der Studie bei signifikant mehr Patienten unter ICT als unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid auf (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,41 [1,1; 1,7]; $p = 0,0013$).

Schwere symptomatische Hypoglykämien, die durch neurologische Beeinträchtigungen, für deren Behebung die aktive Hilfe einer anderen Person notwendig ist, und einen Blutzuckerwert < 36 mg/dl gekennzeichnet waren, traten während der Studie in den beiden relevanten Behandlungsgruppen nicht auf.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ergaben keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der *a priori* oder *post hoc* festgelegten Subgruppenmerkmale. Die festgestellten Effektmodifikationen der Endpunkte Änderung des HbA1c-Werts und Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts durch die Subgruppenmerkmale Alter, Ethnie II (*ethnicity*), Region, Dauer der Diabetes-Behandlung, Dauer der Insulin-Therapie und kardiovaskuläre Vorerkrankung sind als statistisch bedingte falsch positive Ergebnisse zu werten, die bei 144 durchgeführten Subgruppenanalysen und einem α -Niveau von 0,05 den wahrscheinlichkeitstheoretischen Erwartungswert falsch positiver Ergebnisse ($0,05 * 144 = 7,2$) widerspiegeln. Somit erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der gesamten relevanten Studienpopulation.

Etwa 30 % der Patienten in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wiesen beim Screening gemäß den Einschlusskriterien der Studie EMPAREG Outcome, in der Empagliflozin bei Patiententenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko angewendet wurde, eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf. Da nur für den Wert der Domäne „Arbeit“ eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja/nein)“ festgestellt wurde und sich daraus kein konsistenter Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung“ herleiten lässt, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens anhand der Gesamtpopulation der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, da nur für diese Patienten die Vergleichsintervention der Studie 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 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-55: 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 4-56: 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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	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 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-59: 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 4-60: 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 4-61: 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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC gegenüber der ICT wird die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellte Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) herangezogen. In dieser Studie wurde ein Vergleich zwischen Insulin glargin in freier Kombination mit Lixisenatid und einer ICT mit den Wirkstoffen Insulin glargin und Insulin glulisin durchgeführt. Die Herleitung des Zusatznutzens der FRC erfolgt auf Basis dieser Studie, da die beiden in der FRC enthaltenen Wirkstoffe in dieser Studie in analoger Weise wie in der FRC kombiniert wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) und die patientenrelevanten Ergebnisse der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) somit im Wesentlichen auf die FRC übertragbar sind, und da in dieser Studie die zVT (Humaninsulin operationalisiert als ICT + ggf. Metformin) korrekt umgesetzt wurde.

Die patientenrelevanten Ergebnisse der Zulassungsstudie LixiLan-L (EFC12405), in der ein Vergleich der FRC mit einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie durchgeführt wurde, werden ergänzend im Folgenden dargestellt. Die Ergebnisse dieser Studie sind geeignet, um die Fragestellung des Nutzens und Risikos der FRC im Vergleich zu einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie in Form einer Steigerung der Basalinsulindosis darzustellen. Da diese Fragestellung nicht der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet B entspricht (vgl. Abschnitt 4.2.1), werden die Ergebnisse von LixiLan-L (EFC12405) nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse der Studie werden dennoch im Folgenden dargestellt, um sie dem G-BA zugänglich zu machen.

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 wurde keine gesonderte Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt, da keine Studie, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 oder 4.3.2.2 aufgeführt sind, zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Die RCT LixiLan-L (EFC12405) wurde in Abschnitt 4.3.1.1.1 als Zulassungsstudie des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet identifiziert und wird im Folgenden unter weitere Untersuchungen dargestellt, um sie dem G-BA zugänglich zu machen. Die Ergebnisse der Studie werden jedoch nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen, da die Vergleichsintervention der Studie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Tabelle 4-62: Studienpool – Weitere Untersuchungen 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-L (EFC12405) ^d	ja	ja	nein	ja [51]	ja [52-54]	Ja [55]
<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> <p>d: Die RCT LixiLan-L (EFC12405) wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>						

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.

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

Tabelle 4-63: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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-L (EFC12405)	RCT, offen, parallel	Erwachsene, Diabetes mellitus Typ 2, der unter Vorbehandlung mit Basalinsulin allein oder Basalinsulin in Kombination mit 1 – 2 OAD nicht ausreichend kontrolliert war (insulinerfahrene Patienten)	Fixed Ratio Combination (FRC) aus Insulin glargin und Lixisenatid (N = 367) Insulin glargin (N = 369)	Run-in: 6 Wochen Behandlung: 30 Wochen Nachbeobachtung: 3 Tage	West- und Zentraleuropa (Tschechische Republik, Dänemark, Ungarn, Niederlande, Polen, Slowakei, Spanien, Schweden) Osteuropa (Estland, Litauen, Rumänien, Russland, Ukraine) Nordamerika (Kanada, USA) Lateinamerika (Chile, Mexiko) Sonstige (Australien) 01/2014 – 07/2015	HbA1c; Körpergewicht, EQ- 5D-3L (VAS), TRIM-D, IWQoL- Lite, unerwünschte Ereignisse (inklusive Hypoglykämien, Todesfälle)

Tabelle 4-64: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	FRC	Vergleichs- intervention Insulin glargin	Alle Studienarme Begleitmedikation	Vor Randomisierung Run-In-Phase
LixiLan-L (EFC12405)	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	Metformin (wenn schon vor der Studie angewendet) ≥ 1500 mg/Tag oder maximal tolerierte Dosis	Insulin glargin 1 – 60 U Titration auf NBZ ≤ 140 mg/dl 1x täglich
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; NBZ: Nüchternblutzuckerwert				

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Alter, Geschlecht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Altersgruppe nach Jahren n (%)				Geschlecht w/m n (%)
			< 50	≥ 50 bis < 65	≥ 65 bis < 75	≥ 75	
LixiLan-L (EFC12405)							
FRC	367	59,6 (9,4)	50 (13,6)	207 (56,4)	89 (24,3)	21 (5,7)	w: 202 (55,0) m: 165 (45,0)
Insulin glargin	369	60,3 (8,7)	42 (11,4)	207 (56,1)	102 (27,6)	18 (4,9)	w: 190 (51,5) m: 179 (48,5)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung) Quelle: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)</i> , Tabelle 12							

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population) – Region – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Region*				
		West- und Nordeuropa	Osteuropa	Nordamerika	Lateinamerika	Rest der Welt
LixiLan-L (EFC12405)						
FRC	365	100 (27,4)	116 (31,8)	105 (28,8)	43 (11,8)	1 (0,3)
Insulin glargin	365	113 (31)	114 (31,2)	91 (24,9)	42 (11,5)	5 (1,4)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i>						
*Die Auswertung des <i>post hoc</i> eingeführten Patientencharakteristikums „Region“ stellt eine Zusammenfassung des in der Studie erfassten Patientencharakteristikums „Land“ dar. Die Angaben der Patientenzahlen entstammen der Tabelle zur Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 30“, Quelle: efc12405_supgroup_28JUL2017.pdf, Tabelle 1.2.2						

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Rasse, Ethnie – weitere Untersuchungen 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-L (EFC12405)							
FRC	367	337 (91,8)	17 (4,6)	12 (3,3)	1 (0,3)	66 (18,0)	301 (82,0)
Insulin glargin	369	338 (91,6)	21 (5,7)	8 (2,2)	2 (0,5)	66 (17,9)	303 (82,1)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i>							
Quelle: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)</i> , Tabelle 12							

Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – HbA1c, Metformin Vorbehandlung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	HbA1c bei Screening	HbA1c bei Baseline	Baseline HbA1c- Stratum	Screening - Metformin - Stratum
		[%]	[%]	< 8 % / ≥ 8 %	
		MW (SD)	MW (SD)	n (%)	n (%)
LixiLan-L (EFC12405)					
FRC	367	8,51 (0,65)	8,19 (0,64)	< 8: 140 (38,1) ≥ 8: 227 (61,9)	ja: 332 (90,5) nein: 35 (9,5)
Insulin glargin	369	8,54 (0,67)	8,24 (0,71)	< 8: 142 (38,5) ≥ 8: 227 (61,5)	ja: 331 (89,7) nein: 38 (10,3)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)					
Quelle: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)</i> , Tabelle 12					

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – BMI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Screening BMI [kg/m ²] MW (SD)	Screening-BMI- Stratum < 30 kg/m ² / ≥ 30 kg/m ² n (%)	Baseline BMI [kg/m ²] MW (SD)	Baseline-BMI- Stratum < 30 kg/m ² / ≥ 30 kg/m ² n (%)
LixiLan-L (EFC12405)					
FRC	367	31,46 (4,27)	< 30: 148 (40,3) ≥ 30: 219 (59,7)	31,33 (4,25)	< 30: 156 (42,5) ≥ 30: 211 (57,5)
Insulin glargin	369	31,08 (4,17)	< 30: 157 (42,5) ≥ 30: 212 (57,5)	30,96 (4,15)	< 30: 158 (42,8) ≥ 30: 211 (57,2)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung); BMI: Body-Mass-Index Quelle: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)</i> , Tabelle 12					

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Diabetes Typ2 Erkrankung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Dauer des Diabetes [Jahre] MW (SD)	Alter bei Erkrankung Diabetes Typ 2 [Jahre] MW (SD)
LixiLan-L (EFC12405)			
FRC	367	12,02 (6,64)	47,5 (9,6)
Insulin glargin	368	12,13 (6,85)	48,1 (9,0)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung) Quelle: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)</i> , Tabelle 13			

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Insulin-Therapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Dauer der vorherigen Insulin-Therapie [Jahre] MW (SD)	Vorherige Insulin-Therapie nach Typ n (%)	Tägliche Insulin-Dosis bei Run-In (Visite 2) [U] MW (SD)	Mittlere tägliche Insulin-glargin-Dosis bei Randomisierung* [U] MW (SD)
LixiLan-L (EFC12405)					
FRC	367	3,12 (3,06)	Insulin glargin: 233 (63,5) Insulin detemir: 48 (13,1) NPH: 86 (23,4)	28,36 (8,22)	35,04 (9,22)
Insulin glargin	369	3,31 (3,08)	Insulin glargin: 241 (65,3) Insulin detemir: 56 (15,2) NPH: 72 (19,5)	29,00 (8,14)	35,23 (8,63)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; MW: Mittelwert; SD: <i>Standard deviation</i> (Standardabweichung) *Für die mittlere Insulin-Glargin-Dosis – bei Randomisierung - wurde in der FRC-Patientengruppe ein Patient nicht erfasst (N=366). Quelle: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)</i> , Tabelle 13					

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Kombination von 2 OAD bei Screening – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Kombination von 2 OAD bei Screening n (%)	Kombination 2 OAD bei Screening nach Wirkstoffklasse n (%)			
			Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Glinid	Metformin + DPP-4-Inhibitor	Sulfonylharnstoff + DPP-4-Inhibitor
LixiLan-L (EFC12404)						
FRC	367	160 (43,6)	137 (37,3)	2 (0,5)	20 (5,4)	1 (0,3)
Insulin glargin	369	140 (37,9)	118 (32,0)	3 (0,8)	18 (4,9)	1 (0,3)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i> ; OAD: orales Antidiabetikum Quelle: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)</i> , Tabelle 13						

Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – diabetische Retinopathie, diabetische Neuropathie, Blindheit diabetisch – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Diabetische Retinopathie ja/nein/unbekannt n (%)	Diabetisch-sensorische- oder -motorische Neuropathie ja/nein/unbekannt n (%)	Blindheit diabetisch ja/nein/unbekannt n (%)	Diabetische Neuropathie ja/nein/unbekannt n (%)
LixiLan-L (EFC12405)					
FRC	367	ja: 83 (22,6) nein: 272 (74,1) unbekannt: 12 (3,3)	ja: 148 (40,3) nein: 210 (57,2) unbekannt: 9 (2,5)	ja: 4 (1,1) nein: 350 (95,4) unbekannt: 13 (3,5)	ja: 54 (14,7) nein: 297 (80,9) unbekannt: 16 (4,4)
Insulin glargin	369	ja: 74 (20,1) nein: 284 (77,0) unbekannt: 11 (3,0)	ja: 133 (36,0) nein: 229 (62,1) unbekannt: 7 (1,9)	ja: 6 (1,6) nein: 349 (94,6) unbekannt: 14 (3,8)	ja: 45 (12,2) nein: 308 (83,5) unbekannt: 16 (4,3)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i>					
Quelle: <i>Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)</i> , Tabelle 13					

Tabelle 4-74: Charakterisierung der Studienpopulationen (randomisierte Population) – Kardiovaskuläre Vorerkrankung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Kardiovaskuläre Vorerkrankung ja/nein n (%)
LixiLan-L (EFC12405)		
FRC	367	ja: 99 (27,0) nein: 268 (73,0)
Insulin glargin	369	ja: 95 (25,7) nein: 274 (74,3)
FRC: <i>Fixed ratio combination</i>		
Quelle: <i>efc12405_subgroup_04JUL2017.pdf</i> , 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-L (EFC12405) ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit zwei Studienarmen [51, 55]. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der *fixed ratio combination* (FRC; Kombination zweier Wirkstoffe mit fixem Dosisverhältnis) aus dem Basalinsulinanalogon Insulin glargin und dem GLP-1-Rezeptoragonisten Lixisenatid im Vergleich Insulin glargin allein bei insulinerfahrenen Patienten zu prüfen, deren Blutzucker unter einer Vortherapie mit Basalinsulin nicht ausreichend reguliert werden konnte. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1 und war stratifiziert nach Baseline-HbA1c-Wert (nach der Run-In-Phase; $< 8\%$ / $\geq 8\%$) und Nutzung von Metformin bei Screening (ja; nein). Insgesamt wurden 736 Patienten in die randomisierte Behandlungsphase der Studie eingeschlossen. Die randomisierte Phase der Studie hatte eine Dauer von 30 Wochen und folgte auf eine 6-wöchige Run-In-Phase.

Studienmedikation

In der Run-In-Phase wurde zunächst die Basalinsulintherapie der eingeschlossenen Patienten einheitlich eingestellt. Dazu wurde sowohl die Basalinsulindosis als auch die begleitende orale Therapie angepasst. Patienten, die vor der Studie ein anderes Basalinsulin als Insulin glargin erhalten hatten, wurden auf Insulin glargin umgestellt. Sowohl bei diesen Patienten als auch bei Patienten, die bereits vor der Studie Insulin glargin erhalten hatten, wurde die Insulin-glargin-Dosis dann so titriert, dass bei Vermeidung von Hypoglykämien ein selbst gemessener NBZ von ≤ 140 mg/dl erreicht und aufrechterhalten werden konnte. Falls vor der Studie andere OAD als Metformin eingenommen worden waren, wurden diese zu Beginn der Run-In-Phase abgesetzt. Metformin wurde sowohl während der Run-In-Phase als auch während der randomisierten Behandlungsphase in der bisherigen Dosierung weiter eingenommen. Am Ende der Run-In-Phase wurden alle Patienten aus der Studie ausgeschlossen, die nach den beschriebenen Anpassungen der oral unterstützten Basalinsulintherapie einen HbA1c $< 7\%$ oder $> 10\%$ aufwiesen. So wurde sichergestellt, dass nur Patienten, bei denen nach Einstellung der Basalinsulintherapie eine weitergehende Therapieintensivierung notwendig war (HbA1c weiterhin $\geq 7\%$) in die Studie eingeschlossen wurden. Außerdem wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, für die eine Intensivierung der Therapie durch Umstellung auf die FRC oder die Steigerung der Basalinsulintherapie keine ausreichende Intensivierung darstellte (HbA1c $> 10\%$).

Je nach Studienarm erhielten die Patienten in der randomisierten Behandlungsphase einmal täglich die FRC oder einmal täglich Insulin glargin. Die FRC wurde in zwei Fertigungs zur Verfügung gestellt, die die beiden Wirkstoffe Insulin glargin und Lixisenatid in

unterschiedlichen, aber jeweils fixen Dosisverhältnissen enthielten. Pen A (pfirsichfarben) enthielt die Wirkstoffe in einem Verhältnis von 2:1, d. h. 2 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid, und deckte den Dosisbereich zwischen 10 U/5 µg und 40 U/20 µg ab, während Pen B (olivfarben) die Wirkstoffe in einem Verhältnis von 3:1, d. h. 3 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid enthielt und den Dosisbereich zwischen 30 U/10 µg und 60 U/20 µg abdeckte. Auf Basis der Insulin-glargin-Dosis titrierten die Patienten die FRC so, dass ein NBZ von 80 bis 100 mg/dl erreicht wurde, wobei sie in Abhängigkeit ihrer Insulin-glargin-Dosis am Ende der Run-In-Phase entweder mit Pen A und einer Dosis von 20 U/10 µg (Run-In-Insulin-glargin-Dosis < 30 U) oder mit Pen B in einer Dosis von 30 U/10 µg (Run-In-Insulin-glargin-Dosis ≥ 30 U) starteten. Wenn zur Erreichung des Titrationsziels eine Insulin-glargin-Dosis > 40 U notwendig war oder wenn mit Pen A bei einer Insulin-glargin-Dosis ≥ 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 NBZ 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.

Patienten, die vor Studienbeginn Metformin erhalten hatten, erhielten während der Studie weiterhin Metformin. Falls vor der Studie andere OAD eingenommen worden waren, wurden diese zu Beginn der Run-In-Phase abgesetzt.

Auswertung der Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 30. Hinsichtlich dieses primären Endpunkts wurde auf Überlegenheit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber Insulin glargin allein getestet. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte der Studie waren u. a. patientenberichtete Ergebnisse 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 mittels eines gemischten Modells mit Messwertwiederholungen (*mixed-effect model with repeated measures*; MMRM) innerhalb eines Missing-at-Random-Frameworks. Die Sicherheitsendpunkte wurden in der Studie ursprünglich nur deskriptiv nach Behandlungsgruppe dargestellt, ohne dass statistische Tests zur Interpretation der Ergebnisse angewendet wurden. Im vorliegenden Dossier werden relevante Sicherheitsendpunkte ebenso wie dichotome sekundäre Wirksamkeitsendpunkte mittels einer logistischen Regression (Odds Ratio) bzw. nach der Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode (Relatives Risiko, Risikodifferenz) ausgewertet.

Studienpopulation

Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene basalinsulinerfahrene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit einer Behandlung aus Basalinsulin allein oder Basalinsulin in Kombination mit einem bis zwei OAD, die Metformin in einer Dosis ≥ 1500 mg, ein Sulfonylharnstoff, ein Glinid, ein DPP-4-Inhibitor oder ein SGLT-2-Inhibitor sein konnten, nicht ausreichend reguliert werden konnte und bei denen eine Intensivierung der Therapie angezeigt war. Patienten, die bei der Screening-Visite einen HbA1c $< 7,5$ % oder > 10 % aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weitere relevante Ausschlusskriterien waren die Anwendung jeglicher nicht in den Einschlusskriterien genannter OAD innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite, Absetzen eines GLP-1-Rezeptoragonisten wegen fehlender Sicherheit, Verträglichkeit oder Wirksamkeit in der Vergangenheit, Anwendung eines anderen Insulins als Basalinsulin innerhalb von einem Jahr vor der Screening-Visite (außer bei kurzzeitiger Nutzung über ≤ 10 Tage wegen vorübergehender Krankheit), ein BMI ≤ 20 oder > 40 kg/m² und eine Vorgeschichte von Schlaganfall, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder Herzversagen, das eine Krankenseinweisung erforderte, innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visite.

Patientencharakteristika

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Parameter Alter, Geschlecht und Ethnie sowie krankheitsbezogener Parameter wie HbA1c, Krankheitsdauer und Vorbehandlung zwischen den drei Studienarmen festgestellt. Die Patienten waren ca. 60 Jahre alt, mehrheitlich weiblich und zu mehr als 90 % kaukasischer Abstammung. Zur Screening-Visite lag der HbA1c-Wert der Patienten bei ca. 8,5 %, bei einer mittleren Erkrankungsdauer des Diabetes von etwas mehr als 12 Jahren, wobei die Patienten im Mittel bereits für etwas mehr als 3 Jahre Basalinsulin erhalten hatten, und einem mittleren BMI von ca. 32 kg/m². Etwa zwei Drittel der Patienten verwendeten als Basalinsulin vor der Studie Insulin glargin, weniger häufig wurden Insulin detemir (ca. 14 %) und NPH-Insulin (ca. 22 %) verwendet. Die mittlere Insulin-Dosis bei Einschluss in die Studie lag bei knapp unter 30 U und wurde schon während der Run-In-Phase auf ca. 35 U auftitriert, um den für die Run-In-Phase definierten NBZ-Zielwert von ≤ 140 mg/dl zu erreichen. Zur Baseline (nach Titration der Insulin-glargin-Dosis in der Run-In-Phase) lag der HbA1c-Wert der Patienten bei ca. 7,9 %. Etwa 86 % der Patienten erhielten vor und während der Studie Metformin. Außerdem erhielten vor der Studie etwa 40 % der Patienten ein zweites OAD, das bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten ein Sulfonylharnstoff war und das vor der Run-In-Phase der Studie abgesetzt wurde.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt wurden mehr als 80 % der in die Studie LixiLan-O (EFC12404) eingeschlossenen Patienten in einem europäischen oder nordamerikanischen Zentrum behandelt. Etwa 30 % dieser Patienten wurden in einem west- oder zentraleuropäischen Zentrum behandelt. Mehr als 80 % der Patienten waren zudem kaukasischer Abstammung. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse, die in 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 4.3.2.3.3.1.9). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit für alle Endpunkte gegeben, sodass diese Einschätzung in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 nicht endpunktspezifisch wiederholt wird.

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 4-75: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

LixiLan-L (EFC12405) 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. 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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 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-L (EFC12405) ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

^a Die RCT LixiLan-L (EFC12405) wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.3.3.1 Endpunkte

4.3.2.3.3.1.1 Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

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 4-77: Operationalisierung von Anzahl der Todesfälle

Studie	Operationalisierung
LixiLan-L (EFC12405)	<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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl der Todesfälle in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-L (EFC12405)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 4-79: Ergebnisse für Anzahl der Todesfälle aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – 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	365	1 (0,3)	365	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,52]	0,5706	0,50 [0,05; 5,49]	0,5707	-0,3 [- ^b]	- ^b
Tod während Behandlungsphase	365	1 (0,3)	365	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,52]	0,5706	0,50 [0,05; 5,49]	0,5707	-0,3 [- ^b]	- ^b
Tod nach Behandlungsphase	365	0	365	0	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b
Tod nach Studie	365	0	365	0	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b

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), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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.
^b Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich
 Quelle: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 1.3.1

Die Gesamtrate der Todesfälle war im Verlauf der Studie LixiLan-L (EFC12405) in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei insgesamt nur 3 Todesfälle auftraten (Tabelle 4-79). In der Safety-Population starb einer der mit der FRC behandelten Patienten sowie 2 der mit Insulin glargin behandelten Patienten. Somit ergab sich bei einem RR von 0,50 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Todesfall in der mit der FRC behandelten Gruppe und beide Todesfälle in der mit Insulin glargin behandelten Gruppe traten während der randomisierten Behandlungsphase der Studie auf.

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

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.

4.3.2.3.3.1.2 Änderung des HbA1c-Werts – weitere Untersuchungen

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 4-80: Operationalisierung von Änderung des HbA1c-Werts

Studie	Operationalisierung
LixiLan-L (EFC12404)	(Primärer Endpunkt der Studie) Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) HbA1c-Werts 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 square</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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des HbA1c-Werts in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-L (EFC12405)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 4-82: Ergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
HbA1c (%)	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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	364	8,07 (0,68)	-	-	364	8,08 (0,73)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	346	6,94 (0,87)	364	-1,13 (0,057)	355	7,48 (0,91)	364	-0,62 (0,055)	-0,52 (0,060)	[-0,633; -0,397]	<0,0001	-0,702 [-0,853; -0,551]

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 square* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

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

Quelle: efc12405_subgroup_28JUL2017.pdf, Tabelle 1.1.33

In der Studie LixiLan-L (EFC12405) zeigte sich 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 -0,52 Prozentpunkte (Tabelle 4-82). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt.

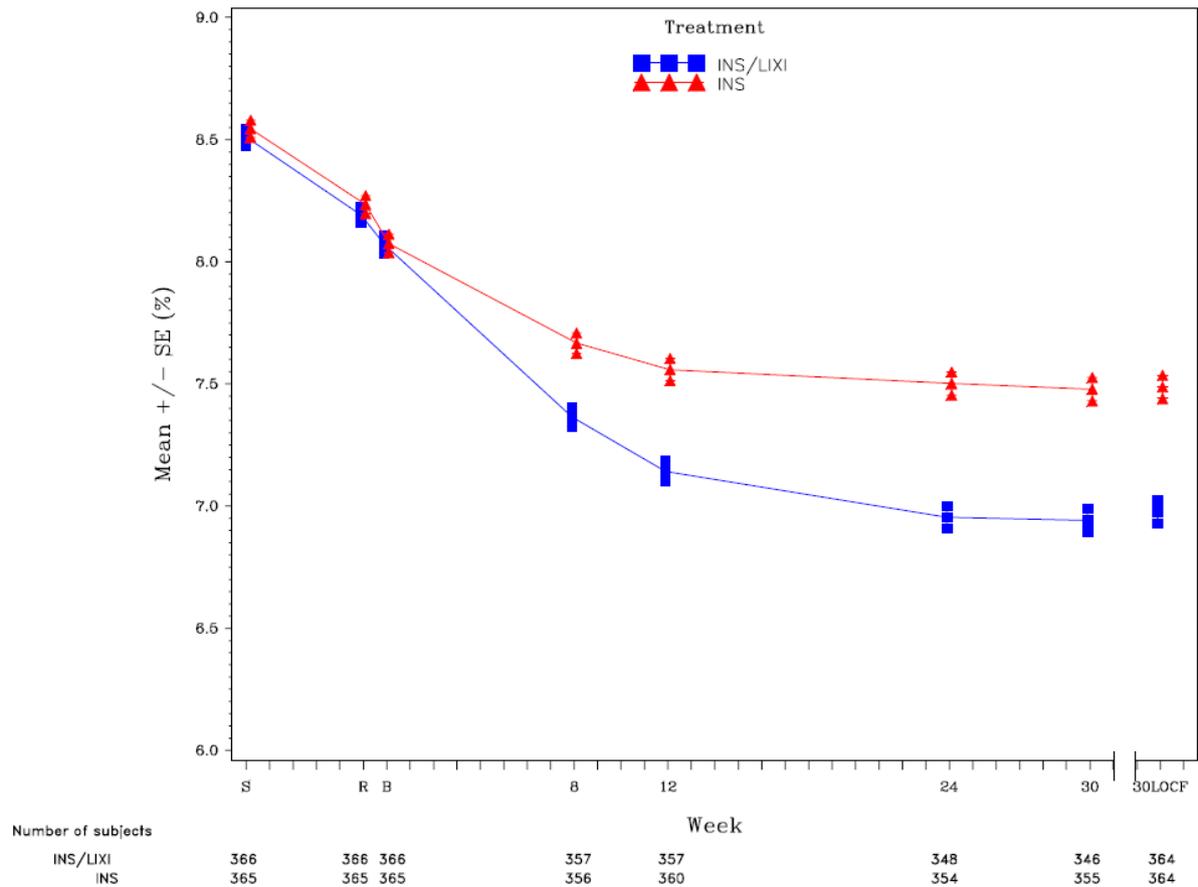


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der Änderung des mittleren HbA1c-Werts in der Studie LixiLan-L (EFC12405; mITT-Population). INS/LIXI: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; SE: Standardfehler; S: Screening; R: Run-In; B: Baseline; LOCF: *Last observation carried forward*. (Quelle: *Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12405)*, Appendix 16.2.6, Abbildung 16.2.6.1.8)

In der Studie LixiLan-O (EFC12405) zeigte sich über die 30-wöchige Behandlungsphase sowohl bei den Patienten unter der FRC als auch bei den Patienten unter Insulin glargin von Baseline bis Woche 12 eine rasche Reduktion des HbA1c-Werts von ca. 8,5 % auf ca. 7,6 % (FRC) bzw. 7,2 % (Insulin glargin). Im weiteren Studienverlauf nahm der HbA1c-Wert in beiden Behandlungsgruppen dann nur noch geringfügig ab, bis nach Woche 26 Werte von 7,48 % (FRC) bzw. 6,94 % (Insulin glargin) erreicht wurden.

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.

4.3.2.3.1.3 Änderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen

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 4-83: Operationalisierung von Änderung des Körpergewichts

Studie	Operationalisierung
LixiLan-L (EFC12404)	Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) Körpergewichts von Baseline bis Woche 30. Analysepopulation: mITT-Population Statistisches Modell: MMRM
LS: <i>Least square</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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des Körpergewichts in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-L (EFC12405)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-L (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 4-85: Ergebnisse für Änderung des Körpergewichts aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
Körpergewicht (kg)	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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	365	87,81 (14,42)	-	-	365	87,09 (14,75)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	348	87,48 (14,35)	365	-0,67 (0,181)	357	87,96 (15,08)	365	0,70 (0,178)	-1,37 (0,224)	[-1,808; -0,930]	<0,0001	-0,449 [-0,599; -0,298]

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 square* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

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

Quelle: efc12405_subgroup_28JUL2017.pdf, Tabelle 1.2.1

In der Studie LixiLan-L (EFC12405) zeigte sich nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC eine leichte Abnahme des Körpergewichts, wohin gegen die Patienten unter Insulin glargin eine leichte Zunahme des Körpergewichts zeigten. Die Differenz der Veränderung des Körpergewichts von Baseline zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) von -1,37 kg (Tabelle 4-85). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet darauf hin, dass es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls 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.

4.3.2.3.3.1.4 Änderung der EQ-5D-3L (VAS) – weitere Untersuchungen

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 4-86: Operationalisierung von Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS)

Studie	Operationalisierung
LixiLan-L (EFC12405)	<p>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 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 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 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>
EQ-5D-3L: EuroQol 5 dimensions 3 levels; VAS: Visual analog scale; LS: Least squares; mITT: Modified intent-to-treat; MMRM: Mixed model with repeated measurements; EQ-5D-3L: EuroQol 5 dimensions 3 levels; 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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-L (EFC12405)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Da es sich bei der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 4-88 dargestellt, wurde jedoch eine Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population von weit über 70 % erzielt. Zudem konnten 94,2 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 4-88: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-3L (VAS) nach Erhebungszeitpunkt

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population						
	FRC (N=366)			Insulin glargin (N=365)		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT-Rücklaufquote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT-Rücklaufquote (%)
Baseline	363	330 (90,9)	90,2	361	336 (93,1)	92,1
Woche 12	361	340 (94,2)	92,9	360	341 (94,7)	93,4
Woche 30	359	338 (94,2)	92,3	359	339 (94,4)	92,8

mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid;
Quelle: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 2.1.3

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 4-89: Ergebnisse für Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
EQ-5D-3L (VAS)	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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	330	75,13 (15,38)			336	77,40 (15,13)						
Woche 30	338	79,49 (15,36)	330	2,80 (1,037)	339	77,89 (15,72)	336	0,21 (1,002)	2,59 (1,019)	[0,585; 4,588]	0,0114	0,081 [0,020; 0,142]

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 square* Mittelwert (*LS mean*); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

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

Quelle: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 2.1.1

In der Studie LixiLan-L (EFC12405) zeigte sich nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch signifikant (p = 0,0114) stärkere Verbesserung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um 2,59 Punkte (Tabelle 4-89). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet jedoch darauf hin, dass es sich dabei nicht um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls nicht oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt

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

Tabelle 4-90: 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 weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – 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	366	127 (34,8)	365	97 (26,6)	1,47 [1,07; 2,02]	0,0163	1,31 [1,05; 1,63]	0,0168	8,2 [1,3; 15,2]	0,0202
Patienten mit Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte	366	110 (30,1)	365	81 (22,2)	1,51 [1,08; 2,11]	0,0149	1,36 [1,06; 1,74]	0,0154	7,9 [1,3; 14,6]	0,0187

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), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; $\geq 8,0$ %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als *fixed effects* sowie Interaktionsterm „Baseline-Wert*Visite“ als Kovariate. 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 der Effektschätzer.

Quelle: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabellen 2.1.5 und 2.1.6

Der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) war im Verlauf der Studie LixiLan-L (EFC12405) bei den Patienten, die mit der FRC behandelt wurden, höher als bei den Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden (Tabelle 4-90). 34,8 % der mit der FRC behandelten Patienten sowie 26,6 % der mit Insulin glargin behandelten Patienten verzeichneten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands von Baseline bis Woche 30 um 7 Punkte auf der EQ-5D-3L (VAS). Somit ergab sich bei einem RR von 1,31 und einem OR von 1,47 ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0163$ bzw. $p = 0,0168$) zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands um 10 Punkte auf der EQ-5D-3L (VAS) erreichten 30,1 % der mit der FRC behandelten Patienten sowie 22,2 % der mit Insulin glargin behandelten Patienten. Für diese Operationalisierung einer relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands ergab sich daher bei einer RR von 1,36 und einem OR von 1,51 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0149$ bzw. $p = 0,0154$) zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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.

4.3.2.3.3.1.5 Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts – weitere Untersuchungen

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 4-91: Operationalisierung von Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts

Studie	Operationalisierung
LixiLan-L (EFC12405)	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 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts in weiteren Untersuchungen 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-L (EFC12405) 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.

Da es sich bei der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 jedoch als adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population weniger als 5 % betrug. Wie in Tabelle 4-93 dargestellt, konnten 97,2 bzw. 98,9 % der Patienten in die MMRM-Analyse eingehen.

Tabelle 4-93: Berücksichtigungsanteil des TRIM-D nach Erhebungszeitpunkt

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population						
	FRC (N=366)			Insulin glargin (N=365)		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT-Rücklaufquote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT-Rücklaufquote (%)
Baseline	363	358 (98,6)	97,8	361	357 (99,7)	98,6
Woche 12	361	353 (97,8)	96,4	360	356 (98,9)	97,5
Woche 30	359	349 (97,2)	95,4	359	355 (98,9)	97,3

mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargine und Lixisenatid;
Quelle: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 2.1.4

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 4-94: Ergebnisse für Änderung des TRIM-D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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	358	76,13 (12,59)	-	-	357	76,47 (12,43)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	349	79,18 (12,07)	358	2,22 (0,734)	355	78,44 (11,77)	357	1,62 (0,705)	0,60 (0,732)	[-0,833; 2,041]	0,4095	0,063 [-0,087; 0,213]
<i>Belastung durch die Therapie</i>												
Baseline	356	72,03 (16,15)	-	-	357	71,81 (18,07)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	347	74,80 (17,22)	356	2,49 (1,142)	355	75,14 (16,79)	357	2,95 (1,091)	-0,46 (1,102)	[-2,626; 1,703]	0,6754	-0,032 [-0,183; 0,119]
<i>Tägliches Leben</i>												
Baseline	358	76,46 (18,71)	-	-	357	76,69 (18,49)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	349	79,92 (17,17)	358	1,91 (1,219)	354	79,33 (18,35)	357	1,44 (1,167)	0,47 (1,193)	[-1,869; 2,814]	0,6923	0,030 [-0,120; 0,181]
<i>Diabetes-Management</i>												
Baseline	357	64,51 (19,09)	-	-	357	66,25 (18,65)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	348	70,10 (17,80)	357	4,38 (1,222)	354	67,78 (17,74)	357	1,77 (1,171)	2,61 (1,215)	[0,223; 4,995]	0,0322	0,165 [0,014; 0,315]

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

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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	358	84,56 (16,86)	-	-	356	84,66 (16,34)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	350	85,73 (15,44)	358	0,43 (1,049)	354	85,33 (15,33)	356	0,31 (1,007)	0,12 (1,031)	[-1,905; 2,143]	0,9081	0,009 [-0,142; 0,159]
<i>Psychologische Gesundheit</i>												
Baseline	358	82,04 (16,98)	-	-	355	82,11 (16,99)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	350	84,09 (15,61)	358	1,18 (1,030)	355	83,56 (15,94)	355	1,25 (0,988)	-0,07 (1,006)	[-2,044; 1,907]	0,9458	-0,005 [-0,156; 0,145]
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 square</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „Baseline-Wert*Visite“ als Kovariate Quelle: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 2.1.22; efc12405_supgroup_05OCT2017.pdf, Tabelle 1.1.1.1-1.1.1.5												

In der Studie LixiLan-L (EFC12405) zeigte sich nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des Gesamtwerts des TRIM-D um 0,60 Einheiten (Tabelle 4-94). Eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung um 2,61 Einheiten (p = 0,0322) wurde unter der FRC gegenüber Insulin glargin für die Änderung des Werts der Domäne „Diabetes-Management“ des TRIM-D festgestellt. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet jedoch darauf hin, dass es sich dabei nicht um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls 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.

4.3.2.3.3.1.6 Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts – weitere Untersuchungen

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 4-95: Operationalisierung von Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts

Studie	Operationalisierung
LixiLan-L (EFC12405)	Änderung des mittleren (<i>LS mean</i>) IWQoL-Lite-Gesamtwerts von Baseline bis Woche 30 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. Analysepopulation: mITT-Population Statistisches Modell: MMRM
LS: <i>Least square</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 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-L (EFC12405)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 jedoch als adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population weniger als 5 % betrug. Wie in Tabelle 4-97 dargestellt, konnten 95,5 bzw. 97,7 % der Patienten in die MMRM-Analyse eingehen.

Tabelle 4-97: Berücksichtigungsanteil des IWQoL-Lite nach Erhebungszeitpunkt

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population						
	FRC (N=366)			Insulin glargin (N=365)		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT- Rücklauf- quote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	mITT- Rücklauf- quote (%)
Baseline	363	356 (98,1)	97,3	361	352 (97,5)	96,4
Woche 12	361	351 (97,2)	95,9	360	349 (96,9)	95,6
Woche 30	359	343 (95,5)	93,7	359	351 (97,7)	96,1

mITT: *Modified intent-to-treat*; FRC: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargine und Lixisenatid;
Quelle: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 2.1.5

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 4-98: Ergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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	356	81,89 (18,72)	-	-	352	83,96 (15,87)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	343	83,48 (17,36)	356	0,96 (0,836)	351	83,63 (16,23)	352	0,22 (0,806)	0,75 (0,836)	[-0,896; 2,388]	0,3725	0,069 [-0,083; 0,221]
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>												
Baseline	357	74,86 (22,66)	-	-	353	77,74 (19,72)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	346	77,30 (21,58)	357	1,25 (1,159)	355	76,75 (21,06)	353	-0,61 (1,117)	1,86 (1,142)	[-0,378; 4,104]	0,1031	0,126 [-0,025; 0,277]
<i>Selbstbewusstsein</i>												
Baseline	357	80,18 (25,04)	-	-	353	82,61 (23,41)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	346	82,57 (24,01)	357	1,57 (1,124)	354	84,54 (21,05)	353	2,52 (1,084)	-0,96 (1,121)	[-3,159; 1,243]	0,3930	-0,066 [-0,217; 0,085]
<i>Sexualleben</i>												
Baseline	336	83,61 (24,02)	-	-	334	83,12 (24,11)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	333	83,30 (24,10)	336	-0,67 (1,642)	332	83,40 (23,12)	334	0,35 (1,574)	-1,03 (1,552)	[-4,075; 2,021]	0,5083	-0,053 [-0,209; 0,103]

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

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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>Einschränkungen im öffentlichen Leben</i>												
Baseline	356	92,56 (16,96)	-	-	355	93,63 (14,52)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	346	93,41 (14,08)	356	0,70 (0,754)	351	93,38 (14,17)	355	0,24 (0,728)	0,46 (0,776)	[-1,060; 1,985]	0,5510	0,046 [-0,105; 0,197]
<i>Arbeit</i>												
Baseline	355	89,58 (18,55)	-	-	354	91,61 (14,85)	-	-	-	-	-	-
Woche 30	343	90,78 (15,49)	355	1,18 (0,972)	350	89,82 (16,83)	354	-0,64 (0,937)	1,82 (0,970)	[-0,079; 3,729]	0,0602	0,145 [-0,006; 0,297]
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 square</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ und Land als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „Baseline-Wert*Visite“ als Kovariate Quelle: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 2.1.24 efc12405_supgroup_11OCT2017.pdf, Tabelle 1.1.1-1.1.5												

In der Studie LixiLan-L (EFC12405) zeigte sich nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch nicht signifikante Verbesserung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts um 0,75 Einheiten (Tabelle 4-98). In den einzelnen Domänen des IWQoL-Lite wurden keine signifikanten Unterschiede 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.

4.3.2.3.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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 4-99: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
LixiLan-L (EFC12405)	<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 ≥ 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>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 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-L (EFC12405)						
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-L (EFC12405) 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. Das Verzerrungspotenzial der schwerwiegenden TEAE wird daher als niedrig und das der Gesamtrate der TEAE und der TEAE, die zum Therapieabbruch führten, als hoch bewertet. 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. 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 4-101: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – 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	365	195 (53,4)	365	191 (52,3)	1,04 [0,78; 1,40]	0,7668	1,02 [0,89; 1,17]	0,7668	1,1 [-6,4; 8,6]	0,7750
Schwerwiegende TEAE	365	20 (5,5)	365	18 (4,9)	1,12 [0,58; 2,15]	0,7391	1,11 [0,60; 2,07]	0,7391	0,5 [-2,9; 4,0]	0,7587
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	365	10 (2,7)	365	3 (0,8)	3,40 [0,93; 12,45]	0,0648	3,33 [0,92; 12,01]	0,0657	1,9 [- ^b]	- ^b

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), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabellen 1.2.1, 1.3.1, 1.5.1

Die Gesamtrate der TEAE war im Verlauf der Studie LixiLan-L (EFC12405) in der Safety-Population in der Gruppe der mit der FRC behandelten Patienten vergleichbar mit der Gesamtrate in der Gruppe der mit Insulin glargin behandelten Patienten (Tabelle 4-101). Es traten bei den mit FRC behandelten Patienten bei 53,4 % sowie bei der mit Insulin glargin behandelten Patienten bei 52,3 % TEAE auf. Es ergab sich bei einem RR von 1,02 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Gesamtrate der schwerwiegenden TEAE war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Es ergab sich bei einem RR von 1,11 für die schwerwiegenden TEAE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-101). Die Gesamtrate der TEAE, die zum

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

Therapieabbruch führten, war in der Gruppe der mit der FRC behandelten Patienten numerisch höher als in der Gruppe der mit Insulin glargin behandelten Patienten. Bei einem RR von 3,33 ergab sich mit einem p-Wert von 0,0657 jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Tabelle 4-102 Ergebnisse für unerwünschte gastrointestinale Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – 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	365	62 (17,0)	365	29 (7,9)	2,37 [1,49; 3,78]	0,0003	2,14 [1,41; 3,24]	0,0003	9,0 [4,0; 14,1]	0,0004
HLGT: Zähne und Zahnfleisch Zustand	365	5 (1,4)	365	5 (1,4)	1,00 [0,29; 3,48]	1,0000	1,00 [0,29; 3,42]	1,0000	0,0 [-2,0; 2,0]	1,0000
HLT: Zahnschmerzen und Empfindungs- störung	365	4 (1,1)	365	5 (1,4)	0,80 [0,21; 2,99]	0,7378	0,80 [0,22; 2,96]	0,7379	-0,3 [- ^b]	- ^b
PT: Zahnschmerzen	365	4 (1,1)	365	5 (1,4)	0,80 [0,21; 2,99]	0,7378	0,80 [0,22; 2,96]	0,7379	-0,3 [- ^b]	- ^b
HLGT: Gastrointestinale Motilität und Defäkations Zustand	365	19 (5,2)	365	11 (3,0)	1,77 [0,83; 3,77]	0,1405	1,73 [0,83; 3,58]	0,1413	2,2 [-1,0; 5,3]	0,1726
HLT: Diarrhö	365	16	365	10	1,63 [0,73; 3,64]	0,2350	1,60 [0,74; 3,48]	0,2356	1,6 [-1,3; 4,6]	0,2764

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

LixiLan-L (EFC12405) – 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
		(4,4)		(2,7)						
PT: Diarrhö	365	16 (4,4)	365	10 (2,7)	1,63 [0,73; 3,64]	0,2350	1,60 [0,74; 3,48]	0,2356	1,6 [-1,3; 4,6]	0,2764
HLGT: Gastrointestinale Symptome	365	48 (13,2)	365	15 (4,1)	3,53 [1,94; 6,43]	<0,0001	3,20 (1,83; 5,61)	<0,0001	9,0 [4,7; 13,3]	<0,0001
HLT: Dyspeptische Symptome	365	4 (1,1)	365	3 (0,8)	1,34 [0,30; 6,02]	0,7051	1,33 [0,30; 5,92]	0,7051	0,3 [- ^b]	- ^b
PT: Dyspepsie	365	4 (1,1)	365	3 (0,8)	1,34 [0,30; 6,02]	0,7051	1,33 [0,30; 5,92]	0,7051	0,3 [- ^b]	- ^b
HLT: Gastrointestinale und abdominale Schmerzen	365	6 (1,6)	365	7 (1,9)	0,85 [0,28; 2,57]	0,7798	0,86 [0,29; 2,53]	0,7798	-0,3 [-2,5; 1,9]	0,8065
PT: Abdominal- schmerz	365	2 (0,5)	365	4 (1,1)	0,50 [0,09; 2,73]	0,4215	0,50 [0,09; 2,71]	0,4218	-0,5 [- ^b]	- ^b
PT: Schmerzen Oberbauch	365	5 (1,4)	365	3 (0,8)	1,68 [0,40; 7,06]	0,4818	1,67 [0,40; 6,92]	0,4820	0,5 [- ^b]	- ^b
HLT: Übelkeit und Erbrechen	365	40 (11,0)	365	4 (1,1)	11,11 [3,93; 31,38]	<0,0001	10,00 [3,61; 27,66]	<0,0001	9,9 [- ^b]	- ^b
PT: Übelkeit	365	38 (10,4)	365	2 (0,5)	21,09 [5,05; 88,10]	<0,0001	19,00 [4,62; 78,17]	<0,0001	9,9 [- ^b]	- ^b
PT: Erbrechen	365	13 (3,6)	365	2 (0,5)	6,70 [1,50; 29,92]	0,0127	6,50 [1,48; 28,60]	0,0133	3,0 [- ^b]	- ^b

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

LixiLan-L (EFC12405) – 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>FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: <i>Odds ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i>; SOC: <i>System organ class</i>; HLT: <i>High level term</i>; HLTG: <i>High level group term</i>; PT: <i>Preferred term</i></p> <p>^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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.</p> <p>^b Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich</p> <p>Quelle: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabelle 1.6.9</p>									

Die Gesamtrate der TEAE, die gemäß MedDRA den Gastrointestinaltrakt betreffen, war im Verlauf der Studie LixiLan-L (EFC12405) in der Gruppe der mit der FRC behandelten Patienten höher als in der Gruppe der mit Insulin glargin behandelten Patienten (

Tabelle 4-102). In der relevanten Subpopulation traten bei den mit der FRC behandelten Patienten bei insgesamt 17,0 % sowie bei der mit Insulin glargin behandelten Patienten bei 7,9 % gastrointestinale TEAE auf. Auf Ebene der PT weist lediglich „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 [5]. 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 [5, 10, 47]. Die Inzidenz von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter der FRC fiel dementsprechend in der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 4-7 – Abbildung 4-9). Zudem war keines der 62 aufgetretenen gastrointestinalen TEAE ein schwerwiegendes TEAE (Tabelle 4-103) und die erhöhte Rate an gastrointestinalen TEAE resultierte nicht in einer signifikant höheren Häufigkeit von Therapieabbrüchen (vgl. Tabelle 4-101). 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 [48].

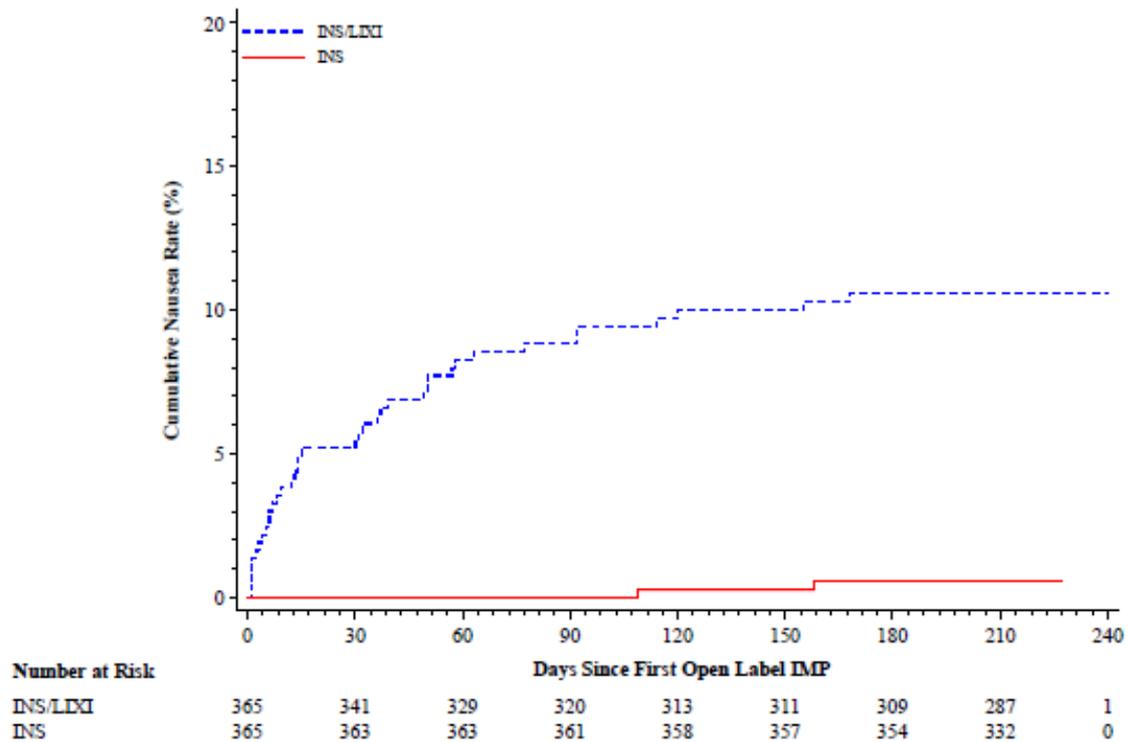


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Übelkeit während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden (Safety-Population). TEAE: *Treatment emergent adverse events*; INS/LIXI: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; IMP: *Investigational medicinal product*. (Quelle: *Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12404)*, Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.15)

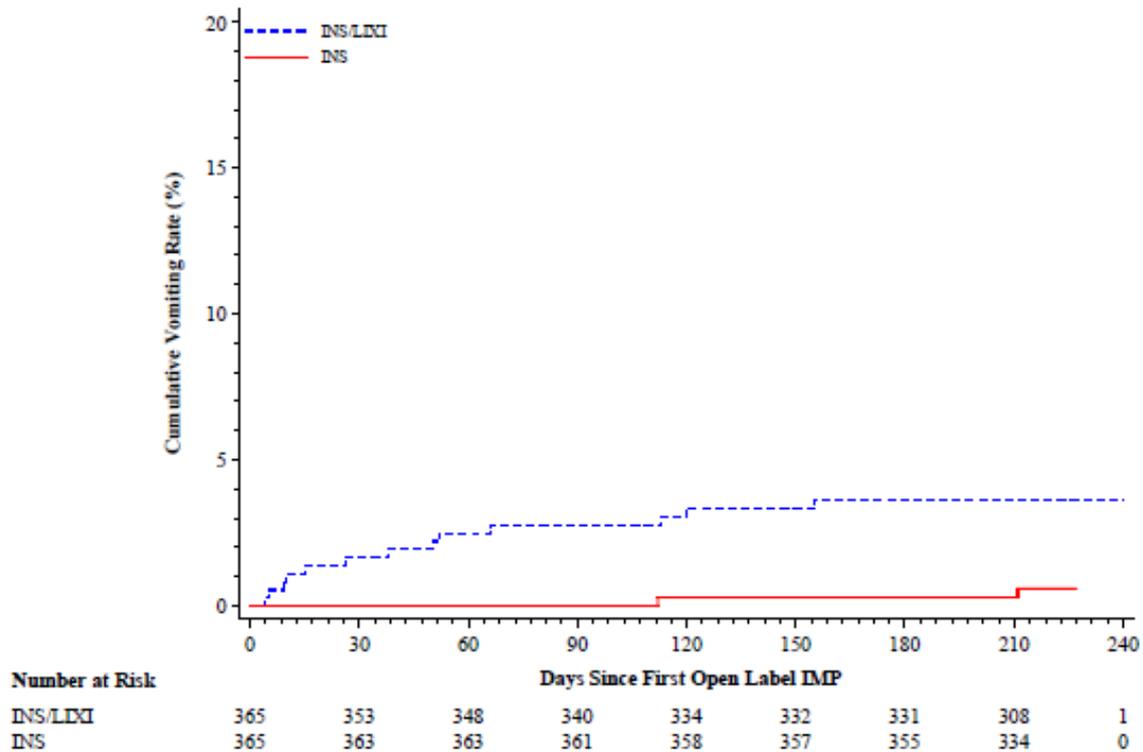


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Erbrechen während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden (Safety-Population). TEAE: *Treatment emergent adverse events*; INS/LIXI: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; IMP: *Investigational medicinal product*. (Quelle: *Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12404)*, Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.16)

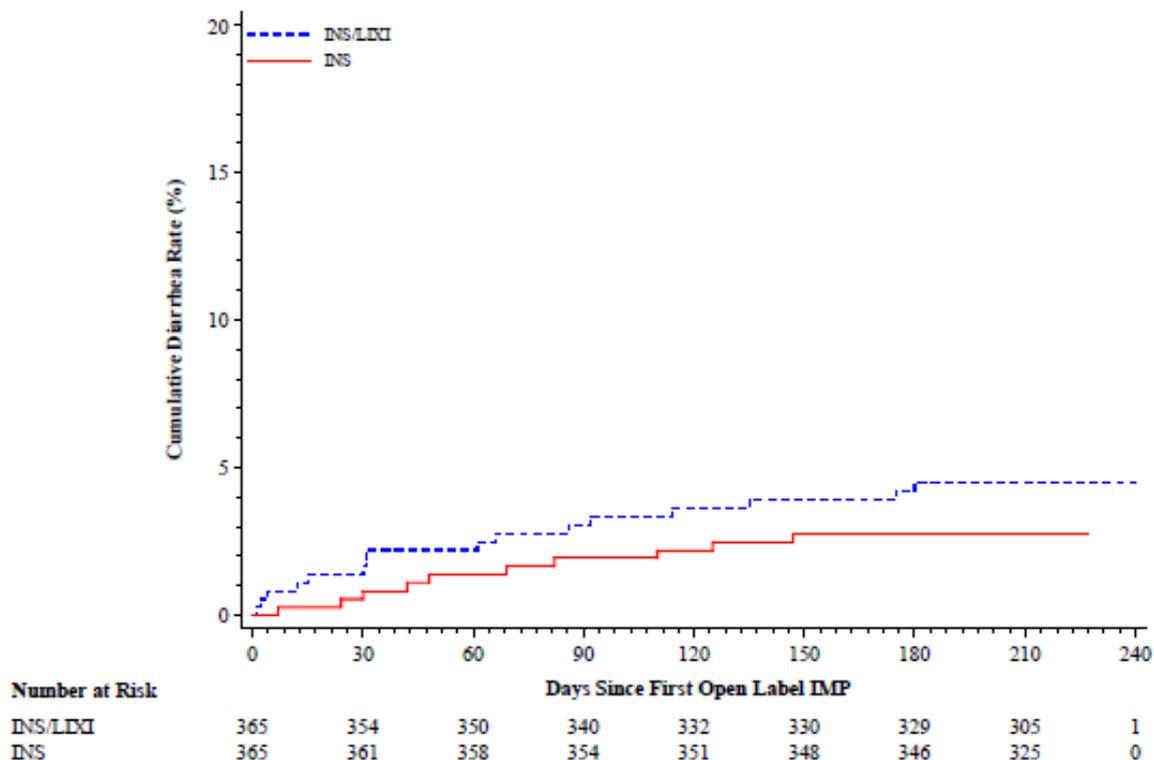


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhö während des Studienabschnitts, in dem TEAE erfasst wurden (Safety-Population). TEAE: *Treatment emergent adverse events*; INS/LIXI: *Fixed ratio combination* aus Insulin glargin und Lixisenatid; INS: Insulin glargin; IMP: *Investigational medicinal product*. (Quelle: *Clinical Study Report LixiLan-L (EFC12404)*, Appendix 16.2.7, Abbildung 16.2.7.1.17)

Tabelle 4-103: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargina
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	365	1 (0,3)	365	3 (0,8)	-0,5
Osteomyelitis	365	0	365	1 (0,3)	-0,3

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargina
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Wundinfektion	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Pneumonie	365	1 (0,3)	365	1 (0,3)	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	365	4 (1,1)	365	2 (0,5)	0,6
Gutartige Neubildung der Brustdrüse	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Brustkrebs	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Gutartige Neubildung des Magens	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Plattenepithelkarzinom der Zunge	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Gallenblasenkarzinom Stadium II	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Kaposi-Sarkom	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	365	2 (0,5)	365	1 (0,3)	0,2
Hypoglykämie	365	2 (0,5)	365	1 (0,3)	0,2
Erkrankungen des Nervensystems	365	3 (0,8)	365	0	0,8
Bewusstlosigkeit bei Hypoglykaemie	365	2 (0,5)	365	0	0,5
Hypoglykaemischer Krampfanfall	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Augenerkrankungen	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Glaukom	365	0	365	1 (0,3)	-0,3

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargina
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Herzerkrankungen	365	7 (1,9)	365	2 (0,5)	1,4
Tachykardie supraventrikulär	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Arteriosklerose der Koronararterie	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Akuter Myokardinfarkt	365	2 (0,5)	365	0	0,5
Angina pectoris instabil	365	2 (0,5)	365	0	0,5
Myokardinfarkt	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Herzinsuffizienz dekompensiert	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Kardiopulmonales Versagen	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Gefäßerkrankungen	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Hypertonie	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Affektionen der Leber und Gallenblase	365	1 (0,3)	365	1 (0,3)	0
Akute Cholezystitis	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Chronische Cholezystitis	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	365	2 (0,5)	365	1 (0,3)	0,2
Osteoarthritis	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Bandscheibenprotrusion	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Tendonitis	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	365	0	365	1 (0,3)	-0,3

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargina
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Gutartige Prostatahyperplasie	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	365	0	365	3 (0,8)	-0,8
Brustkorbbeschwerden	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	365	0	365	2 (0,5)	-0,5
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	365	2 (0,5)	365	1 (0,3)	0,2
Meniskusverletzung	365	0	365	1 (0,3)	-0,3
Subdurales Haematom	365	1 (0,3)	365	0	0,3
Narbe	365	1 (0,3)	365	0	0,3
<p>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></p> <p>Quelle: efc12405-16-2-7-ae-data.pdf</p>					

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 4-102 dargestellte 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 4-104: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 1\%$ (exklusive Gastrointestinale Erkrankungen)

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargina
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	365	98 (26,8)	365	112 (30,7)	-3,9
Atemwegsinfektion	365	2 (0,5)	365	7 (1,9)	-1,4
Bronchitis	365	9 (2,5)	365	9 (2,5)	0
Nasopharyngitis	365	32 (8,8)	365	32 (8,8)	0
Pharyngitis	365	4 (1,1)	365	3 (0,8)	0,3
Sinusitis	365	2 (0,5)	365	4 (1,1)	-0,6
Harnwegsinfektion	365	7 (1,9)	365	5 (1,4)	0,5
Influenza	365	15 (4,1)	365	11 (3,0)	1,1
Virale Gastroenteritis	365	6 (1,6)	365	2 (0,5)	1,1
Virusinfektion der Atemwege	365	7 (1,9)	365	9 (2,5)	-0,6
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	365	13 (3,6)	365	6 (1,6)	2,0
Appetit vermindert	365	4 (1,1)	365	0	1,1

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargina
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	365	9 (2,5)	365	5 (1,4)	1,1
Angst	365	5 (1,4)	365	2 (0,5)	0,9
Erkrankungen des Nervensystems	365	39 (10,7)	365	19 (5,2)	5,5
Kopfschmerz	365	21 (5,8)	365	10 (2,7)	3,1
Schwindelgefühl	365	8 (2,2)	365	5 (1,4)	0,8
Gefäßerkrankungen	365	9 (2,5)	365	11 (3,0)	-0,5
Hypertonie	365	7 (1,9)	365	6 (1,6)	0,3
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	365	9 (2,5)	365	18 (4,9)	-2,4
Husten	365	2 (0,5)	365	5 (1,4)	-0,9
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	365	25 (6,8)	365	35 (9,6)	-2,8
Arthralgie	365	5 (1,4)	365	5 (1,4)	0
Osteoarthritis	365	2 (0,5)	365	5 (1,4)	-0,9
Rückenschmerzen	365	6 (1,6)	365	5 (1,4)	0,2
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	365	15 (4,1)	365	16 (4,4)	-0,3
Fatigue	365	5 (1,4)	365	2 (0,5)	0,9
Untersuchungen	365	18 (4,9)	365	20 (5,5)	-0,6
Erhöhter Blutdruck	365	4 (1,1)	365	4 (1,1)	0

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population					
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargina
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Lipase erhöht	365	6 (1,6)	365	3 (0,8)	0,8
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	365	15 (4,1)	365	15 (4,1)	0
Sturz	365	5 (1,4)	365	4 (1,1)	0,3
<p>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></p> <p>Quelle: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabelle 1.6.8</p>					

4.3.2.3.3.1.8 Bestätigte symptomatische Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

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 4-105: Operationalisierung der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
LixiLan-L (EFC12405)	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: <i>Cochrane-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 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte symptomatische Hypoglykämien in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-L (EFC12405)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 4-107: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population										
	FRC		Insulin glargin		FRC vs. Insulin glargin ^a		FRC vs. Insulin glargin ^a		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)	365	146 (40,0)	365	155 (42,5)	0,90 [0,67; 1,21]	0,4987	0,94 [0,79; 1,12]	0,4988	-2,5 [-9,9; 4,9]	0,5145
Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (SMPG < 60 mg/dl)	365	89 (24,4)	365	83 (22,7)	1,10 [0,78; 1,54]	0,6008	1,07 [0,83; 1,39]	0,6009	1,6 [-4,8; 8,1]	0,6163

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), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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 der Effektschätzer.

Quelle: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabelle 1.1.1

Der Anteil der Patienten mit bestätigten symptomatischen Hypoglykämien war im Verlauf der Studie LixiLan-L (EFC12405) in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-107). Dies traf 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 0,94 (≤ 70 mg/dl) bzw. 1,07 (< 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 4-10).

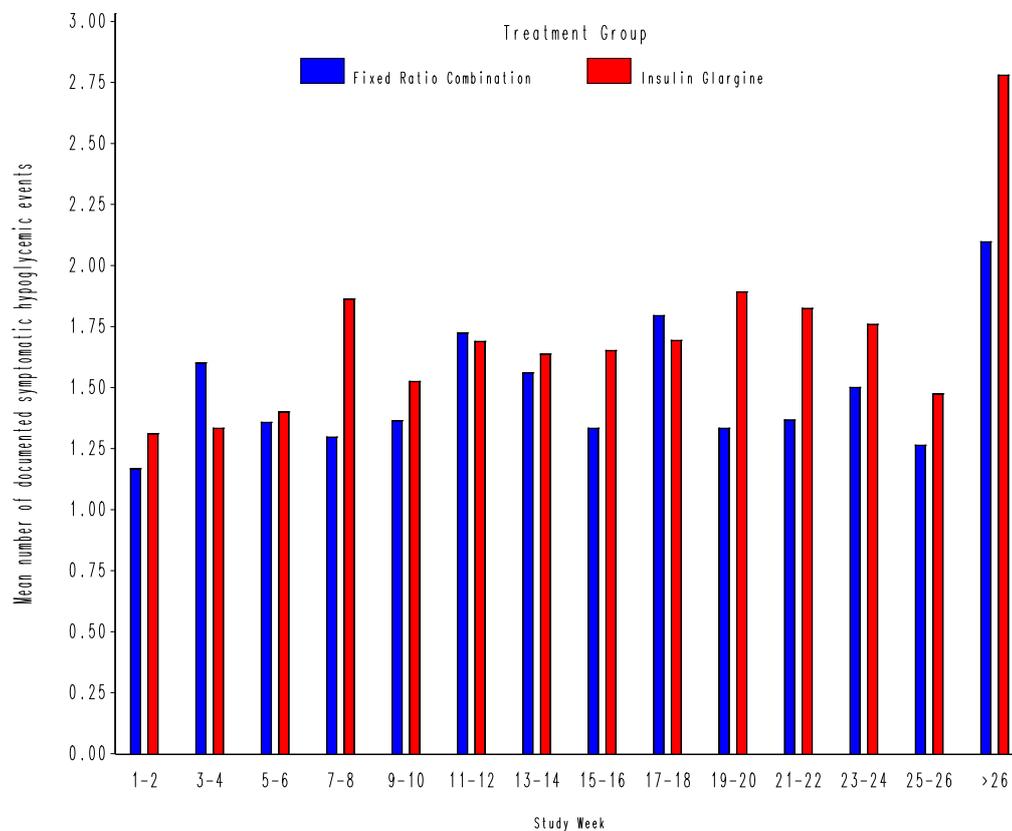


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (SMPG \leq 70 mg/dl) während der Studie LixiLan-L (EFC12405). (Quelle: efc12405_subgroup_22FEB2018.pdf)

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.

Schwere symptomatische Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

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 4-108: Operationalisierung der schweren symptomatischen Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
LixiLan-L (EFC12405)	<p>Ereignisse, bei denen die aktive Hilfe einer anderen Person notwendig ist, um Kohlenhydrate oder Glukagon zu sich zu nehmen oder um andere wiederbelebende Maßnahmen einzuleiten und das Anfälle, 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.</p> <p>Schwere symptomatischen 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.</p> <p>Analysepopulation: Safety-Population</p> <p>Statistisches Modell: Logistische Regression, CMH</p>
CMH: <i>Cochrane-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 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere symptomatische Hypoglykämien in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LixiLan-L (EFC12405)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 4-110: Ergebnisse für Anzahl der schweren symptomatischen Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – 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 Hypoglykämie	365	4 (1,1)	365	1 (0,3)	4,03 [0,45; 36,26]	0,2133	4,00 [0,45; 35,62]	0,2140	0,8 [- ^b]	- ^b

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), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabelle 1.1.1

Der Anteil der Patienten mit schweren symptomatischen Hypoglykämien war im Verlauf der Studie LixiLan-L (EFC12405) in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei insgesamt nur fünf schwere symptomatische Hypoglykämien auftraten (Tabelle 4-110). Es traten bei vier der mit der FRC behandelten Patienten sowie einem der mit Insulin glargin behandelten Patienten schwere symptomatische Hypoglykämien auf. Bei einem RR von 4,0 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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 eine Hypoglykämie als „schwer“ zu klassifizieren, ist davon auszugehen, dass die in Tabelle 4-110 genannten Zahlen eine

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

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.

4.3.2.3.1.9 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.

Für *a priori* definierte Subgruppen wurden die Trennpunkte übernommen, die im Studienprotokoll der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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-L (EFC12405) 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 [49]. 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, [11]). 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 [50].
- In der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 (EFC12405) 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-L (EFC12405) war eine multinationale Studie, die in insgesamt 18 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 ist, 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 (Tschechische Republik, Dänemark, Ungarn, Niederlande, Polen, Slowakei, Spanien, Schweden)
- Osteuropa (Estland, Litauen, Rumänien, Russland, Ukraine)
- Nordamerika (Kanada, USA)
- Lateinamerika (Chile, Mexiko)
- Sonstige (Australien)

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 beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen.

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

Tabelle 4-111: 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) Responder $\geq 7^b$	Änderung der EQ-5D-3L (VAS) Responder $\geq 10^b$
Demografische Charakteristika						
Alter	– ^c	0,0258	0,2109	0,2990	0,6463	0,3762
Geschlecht	– ^c	0,1822	0,9247	0,5577	0,3579	0,0717
Ethnie I (<i>race</i>)	– ^c	– ^d	– ^d	– ^d	0,9976	0,8185
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	– ^c	0,5983	0,7375	0,7306	0,7041	0,6569
Region	– ^c	0,5642	0,3246	0,4355	0,8947	0,8539
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
Baseline HbA1c	– ^c	0,4762	0,1786	0,3942	0,9047	0,3059
Baseline Body-Mass-Index	– ^c	0,0551	0,3760	0,9555	0,7934	0,7724
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	– ^c	0,3900	0,8102	0,6281	0,5858	0,6914
Antikörperstatus						
Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status	– ^c	0,4643	0,2193	0,3474	0,0807	0,0722
Insulin-Behandlung						
Finale Insulin-Dosis I	– ^c	– ^d	– ^d	– ^d	0,9296	0,4884
Finale Insulin-Dosis II	– ^c	0,3716	0,6332	0,6012	0,3849	0,5190

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

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) Responder $\geq 7^b$	Änderung der EQ-5D-3L (VAS) Responder $\geq 10^b$
Vorbehandlung						
Metformin Screening	– ^c	0,0842	0,1634	0,8417	0,9594	0,5311
Anzahl OAD	– ^c	0,9773	0,5158	0,8167	0,6818	0,8494
<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), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; $\geq 8,0$ %), Randomisierungsstratum Metformin 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 mittels logistischer Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; $\geq 8,0$ %), Randomisierungsstratum Metformin 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 χ^2-Test.</p> <p>^c Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht sinnvoll möglich</p> <p>^d Berechnung nicht möglich, da MMRM aufgrund zu geringer Patientenzahlen in Subgruppenkategorien nicht konvergiert</p> <p>Quellen: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabellen 2.1.2, 2.1.8- 2.1.13, 2.1.16-2.1.21, 2.1.23, 2.1.25 efc12405_subgroup_28JUL2017.pdf, Tabellen 1.1.34, 1.2.2 efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabellen 1.1.2-1.1.8, 1.6.1-1.6.7, 2.1.7-2.1.13, 2.1.14-2.1.20</p>						

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

Tabelle 4-112: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum TRIM-D

	Morbidität					
Subgruppen	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	0,1846	0,4839	0,9988	0,0083	0,4282	0,1143
Geschlecht	0,9633	0,5086	0,4244	0,7133	0,9777	0,4149
Ethnie I (<i>race</i>)	_b	_b	_b	_b	_b	_b
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	0,3042	0,2245	0,1216	0,4713	0,5824	0,0225
Region	0,1991	0,5648	0,3204	0,3696	0,8295	0,0461
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
Baseline HbA1c	0,7516	0,6765	0,8791	0,3416	0,6420	0,8847
Baseline Body-Mass-Index	0,3545	0,1517	0,6180	0,7082	0,2093	0,7709
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	0,4145	0,4559	0,8797	0,1033	0,0360	0,6331
Antikörperstatus						
Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status	0,0996	0,9541	0,3128	0,1836	0,1406	0,2971
Insulin-Behandlung						
Finale Insulin-	_b	_b	_b	_b	_b	_b

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

	Morbidität					
Subgruppen	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
Dosis I						
Finale Insulin-Dosis II	0,8386	0,9910	0,7650	0,1436	0,4633	0,2385
Vorbehandlung						
Metformin Screening	0,5438	0,4927	0,9839	0,9350	0,3357	0,3491
Anzahl OAD	0,9098	0,7638	0,5257	0,6511	0,7241	0,6221
<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), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 2.1.23, efc12405_supgroup_05OCT2017, Tabelle 1.1.6-1.1.10</p>						

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

Tabelle 4-113: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zum IWQoL-Lite

	Gesundheitbezogene Lebensqualität					
Subgruppen	Änderung des IWQoL-Lite Gesamtwert ^a	Änderung des IWQoL-Lite Körperliche Funktion ^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	0,2671	0,3477	0,3277	0,0058	0,9673	0,2379
Geschlecht	0,9972	0,8587	0,4821	0,4978	0,9508	0,9704
Ethnie I (<i>race</i>)	_b	_b	_b	_b	_b	_b
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	0,8431	0,5770	0,3662	0,3894	0,5221	0,1085
Region	0,8337	0,8285	0,4963	_b	0,9856	0,7477
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
Baseline HbA1c	0,6137	0,7552	0,8850	0,4076	0,6994	0,3050
Baseline Body-Mass-Index	0,8237	0,8963	0,1205	0,8174	0,7413	0,5516
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	0,2243	0,5067	0,0252	0,8968	0,1919	0,9628
Antikörperstatus						
Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status	0,7984	0,8767	0,9852	0,9116	0,8029	0,1305

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

	Gesundheitbezogene Lebensqualität					
Subgruppen	Änderung des IWQoL-Lite Gesamtwert^a	Änderung des IWQoL-Lite Körperliche Funktion^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	0,9538	0,7747	0,7611	0,8386	0,7271	0,1158
Vorbehandlung						
Metformin Screening	0,5017	0,2071	0,7311	0,2739	0,4293	0,6453
Anzahl OAD	0,6852	0,4889	0,5318	0,4833	0,8506	0,9084
<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), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 2.1.25, efc12405_supgroup_11OCT2017, Tabelle 1.1.6-1.1.10</p>						

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

Tabelle 4-114: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Verträglichkeit

Subgruppen	Verträglichkeit					
	Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate TEAE	Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE	Unerwünschte Ereignisse – TEAE, die zum Therapieabbruch führten	Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (≤ 70 mg/dl)	Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (< 60 mg/dl)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren symptomatischen Hypoglykämie
Demografische Charakteristika						
Alter	0,4367	0,0013	0,0090	0,6945	0,7591	_b
Geschlecht	0,1227	0,4188	0,7757	0,9218	0,4410	_b
Ethnie I (<i>race</i>)	0,5135	0,8240	0,8764	0,4218	0,3774	_b
Ethnie II (<i>ethnicity</i>)	0,6725	0,5489	0,0679	0,1329	0,3049	_b
Region	0,7833	0,9508	0,6277	0,6513	0,1681	_b
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
Baseline HbA1c	0,9470	0,6130	0,3995	0,5422	0,6808	_b
Baseline Body-Mass-Index	0,0549	0,7102	0,6055	0,9446	0,6211	_b
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	0,8337	0,2704	0,9270	0,6343	0,6933	_b
Antikörperstatus						
Anti-Insulin-glargin-Antikörper-Status	0,2428	0,1587	0,9768	0,2918	0,1070	_b
Insulin-Behandlung						
Finale Insulin-Dosis I	0,3604	0,1254	0,8336	0,9963	0,2465	_b
Finale Insulin-Dosis	0,2940	0,2903	0,9939	0,7807	0,2596	_b

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

Subgruppen	Verträglichkeit					
	Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate TEAE	Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE	Unerwünschte Ereignisse – TEAE, die zum Therapieabbruch führten	Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (≤ 70 mg/dl)	Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (< 60 mg/dl)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren symptomatischen Hypoglykämie
II						
Vorbehandlung						
Metformin Screening	0,4210	0,1276	0,9542	0,1615	0,0078	_b
Anzahl OAD	_b	_b	_b	0,1189	0,0831	_b
UE = Unerwünschte Ereignisse; OAD = orales Antidiabetikum; LLOQ = <i>lower limit of quantification</i> ; n.d. = nicht ^a Berechnung mittels logistischer Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline ($<8,0$ %; $\geq 8,0$ %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> . Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels χ^2 -Test. ^b Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht sinnvoll möglich Quelle: efc12405_subgroup_20JUL2017.pdf, Tabelle 1.1.3-1.1.8, 1.2.3-1.2.8 efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabelle 1.1.2-1.1.8, 1.6.1-1.6.7						

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

4.3.2.3.1.9.1 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Werts

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Änderung des HbA1c-Werts nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
HbA1c	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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	364	8,07 (0,68)	364	-1,13 (0,06)	364	8,08 (0,73)	364	-0,62 (0,06)	-0,52 (0,06)	[-0,633; -0,397]	<0,0001	-0,702 [-0,853; -0,551]
Alter p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0258												
<50	50	7,87 (0,63)	50	-1,29 (0,12)	41	7,85 (0,76)	41	-0,50 (0,13)	-0,79 (0,17)	[-1,123; -0,456]	<0,0001	-0,9896 [-1,407; -0,572]
≥50 - <65	204	8,12 (0,70)	204	-1,08 (0,07)	205	8,11 (0,73)	205	-0,69 (0,07)	-0,40 (0,08)	[-0,555; -0,240]	<0,0001	-0,4981 [-0,696; -0,301]
≥65	110	8,07 (0,66)	110	-1,15 (0,09)	118	8,09 (0,71)	118	-0,53 (0,08)	-0,61 (0,11)	[-0,825; -0,402]	<0,0001	-0,7687 [-1,034; -0,504]
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 square</i> Mittelwert (<i>LS mean</i>); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall ^a Berechnung mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin bei Screening (ja; nein), geplante Visite, Interaktionsterme „Behandlung*Visite“, „Behandlung*Subgruppe“ sowie „Behandlung*Subgruppe*Visite“ und Region als <i>fixed effects</i> sowie Interaktionsterm „HbA1c-Wert bei Baseline*Visite“ als Kovariate ^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test. Quelle: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabelle 1.1.34 efc12405_subgroup_28JUL2017.pdf, Tabelle 1.1.33												

Für die Subgruppenanalyse nach Alter ergibt sich für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Werts mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

In allen drei Altersgruppen zeigten sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung gleichgerichtete Effekte, die zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (stärkere Reduktion des HbA1c-Werts unter der FRC als unter Insulin glargin) konsistent sind. Es zeigte sich für alle Subgruppen bei den Patienten, die mit der FRC behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, eine statistisch signifikant größere Reduktion des HbA1c-Werts, der in allen Subgruppen auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt, da die obere Grenze der jeweiligen 95 % Konfidenzintervalle unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. Die Differenz der Reduktion des HbA1c-Werts zwischen der FRC und Insulin glargin war jedoch bei Patienten mit einem Alter <50 Jahren mit -0,79 Prozentpunkten am größten und bei Patienten mit einem Alter zwischen 50 und 65 Jahren mit -0,40 Prozentpunkten am geringsten, während die Differenz bei den ältesten Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren mit 0,61 Prozentpunkten zwischen diesen beiden Werten lag.

Insgesamt zeigt die Analyse der Subgruppe gleichgerichtete Ergebnisse, die mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation übereinstimmen. Für die Bewertung des Nutzens und Risikos der FRC wird daher die Gesamtpopulation der Studie LixiLan-L (EFC12405) herangezogen.

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

4.3.2.3.1.9.2 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Änderung des TRIM-D

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „Diabetes-Management“ nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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>Diabetes-Management</i>												
Alle Patienten	357	64,51 (19,09)	357	4,38 (1,222)	357	66,25 (18,65)	357	1,77 (1,171)	2,61 (1,215)	[0,223; 4,995]	0,0322	0,165 [0,014; 0,315]
Alter	p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0083											
<50	50	69,000 (20,923)	50	8,84 (2,495)	41	62,927 (21,094)	41	-0,62 (2,665)	9,46 (3,387)	[2,810; 16,112]	0,0054	0,5978 [0,178; 1,018]
≥50 <65	201	65,485 (18,288)	201	3,49 (1,476)	201	67,233 (18,666)	201	2,64 (1,414)	0,84 (1,612)	[-2,325; 4,007]	0,6020	0,0532 [-0,147; 0,253]
≥65	106	60,542 (19,159)	106	4,18 (1,761)	115	65,728 (17,671)	115	1,23 (1,664)	2,95 (2,193)	[-1,357; 7,254]	0,1792	0,1863 [-0,086; 0,458]
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 Diabetes-Management bei Baseline*Visite“ als Kovariate. ^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test. Quelle: efc12405_subgroup_05OCT2017.pdf, Tabelle 1.1.1.3 und 1.1.1.8												

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

In der Subgruppe der Patienten der Altersgruppe < 50 Jahre zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren TRIM-D-Werts der Domäne „Diabetes-Management“ um 9,46 Einheiten (Tabelle 4-116). 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. In der Subgruppe der Patienten der Altersgruppen ≥ 50 und < 65 Jahre sowie ≥ 65 Jahre zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne „Diabetes-Management“ bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin (≥ 50 und < 65: 0,84 Einheiten; ≥ 65 : 2,95 Einheiten).

Insgesamt zeigt die Analyse der Subgruppe gleichgerichtete Ergebnisse, die mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation übereinstimmen. Für die Bewertung des Nutzens und Risikos der FRC wird daher die Gesamtpopulation der Studie LixiLan-L (EFC12405) herangezogen.

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

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „Compliance“ nach kardiovaskulärer Vorerkrankung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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>Compliance</i>												
Alle Patienten	358	84,56 (16,86)	358	0,43 (1,049)	356	84,66 (16,34)	356	0,31 (1,007)	0,12 (1,031)	[-1,905; 2,143]	0,9081	0,009 [-0,142; 0,159]
Kardiovaskuläre Vorerkrankung p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0360												
Ja	99	87,163 (15,672)	99	-3,42 (1,545)	91	88,759 (12,179)	91	1,30 (1,567)	-4,72 (1,985)	[-8,618; -0,822]	0,0177	-0,3536 [-0,646; -0,062]
Nein	259	83,559 (17,215)	259	2,06 (1,164)	265	83,255 (17,339)	265	0,13 (1,102)	1,94 (1,194)	[-0,408; 4,279]	0,1053	0,1450 [-0,031; 0,321]
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 Compliance bei Baseline*Visite“ als Kovariate. ^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test. Quelle: efc12405_subgroup_05OCT2017.pdf, Tabelle 1.1.1.4 und 1.1.1.9												

Für die Subgruppenanalyse nach kardiovaskuläre Vorerkrankung ergibt sich für den Endpunkt Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „Compliance“ 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 „Compliance“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal kardiovaskuläre Vorerkrankung eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zeigte

sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 „Compliance“ um -4,72 Einheiten (Tabelle 4-117). Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g deutet 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. In der Subgruppe der Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne „Compliance“ um 1,94 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 4-118: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „psychologische Gesundheit“ nach Ethnie II (*ethnicity*) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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>Psychologische Gesundheit</i>												
Alle Patienten	358	82,04 (16,98)	358	1,18 (1,030)	355	82,11 (16,99)	355	1,25 (0,988)	-0,07 (1,006)	[-2,044; 1,907]	0,9458	-0,005 [-0,156; 0,145]
Ethnie II (<i>ethnicity</i>) p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0225												
Hispanisch	63	84,181 (15,477)	63	2,34 (2,317)	61	84,712 (14,549)	61	6,36 (2,280)	-4,02 (2,398)	[-8,733; 0,683]	0,0937	-0,3081 [-0,669; 0,052]
Nicht-Hispanisch	295	81,581 (17,276)	295	1,13 (1,074)	294	81,572 (17,422)	294	0,37 (1,044)	0,76 (1,102)	[-1,402; 2,924]	0,4900	0,0583 [-0,107; 0,224]
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 psychologische Gesundheit bei Baseline*Visite“ als Kovariate. ^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test. Quelle: efc12405_subgroup_05OCT2017.pdf, Tabelle 1.1.1.5 und 1.1.1.10												

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnie II (*ethnicity*) ergibt sich für den Endpunkt Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „psychologische Gesundheit“ 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 „psychologische Gesundheit“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Ethnie II (*ethnicity*) eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der hispanischen Patienten zeigte sich in der Studie

LixiLan-L (EFC12405) 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 „psychologische Gesundheit“ um -4,02 Einheiten (Tabelle 4-118). In der Subgruppe der nicht-hispanischen Patienten zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne „psychologische Gesundheit“ um 0,76 Einheiten bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin.

Da eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ethnie II 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 4-119: Subgruppenergebnisse für Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „psychologische Gesundheit“ nach Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
TRIM-D	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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>Psychologische Gesundheit</i>												
Alle Patienten	358	82,04 (16,98)	358	1,18 (1,030)	355	82,11 (16,99)	355	1,25 (0,988)	-0,07 (1,006)	[-2,044; 1,907]	0,9458	-0,005 [-0,156; 0,145]
Region p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0461												
Osteuropa	117	80,804 (17,195)	117	- ^c	114	77,612 (19,922)	114	- ^c	2,28 (1,755)	[-1,164; 5,728]	0,1939	0,1739 [-0,089; 0,437]
Zentral- und Westeuropa	97	86,920 (13,444)	97	- ^c	110	84,261 (15,472)	110	- ^c	-2,22 (1,855)	[-5,858; 1,425]	0,2325	-0,1689 [-0,446; 0,109]
Nordamerika	103	77,176 (19,322)	103	- ^c	85	82,610 (14,936)	85	- ^c	1,16 (1,993)	[-2,753; 5,074]	0,5605	0,0885 [-0,210; 0,387]
Lateinamerika	40	85,889 (13,757)	40	- ^c	41	86,172 (14,068)	41	- ^c	-3,42 (2,977)	[-9,270; 2,421]	0,2505	-0,2610 [-0,707; 0,185]
Restliche Welt	1	100,000 (- ^b)	1	- ^c	5	95,625 (5,229)	5	- ^c	- ^c	- ^c	0,9111	-0,1223 [-2,271; 2,027]
<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 psychologische Gesundheit bei Baseline*Visite“ als Kovariate.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test.</p> <p>^c Berechnung nicht möglich, da MMRM nicht konvergiert.</p> <p>Quelle: efc12405_subgroup_05OCT2017.pdf, Tabelle 1.1.1.5 und 1.1.1.10</p>												

Für die Subgruppenanalyse nach Region ergibt sich für den Endpunkt Änderung des TRIM-D-Werts der Domäne „psychologische Gesundheit“ 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 „psychologische Gesundheit“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Region eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten aus den Regionen Zentral- und Westeuropa sowie Lateinamerika zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 „psychologische Gesundheit“ (Zentral- und Westeuropa: -2,22, Lateinamerika: -3,42) (Tabelle 4-119). In der Subgruppe der Patienten aus den Regionen Osteuropa und Nordamerika zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des TRIM-D-Werts der Domäne „psychologische Gesundheit“ bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin (Osteuropa: 2,28, Nordamerika: 1,16). Für die Subgruppe der Patienten aus der restlichen Welt konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen keine CFB-Werte berechnet werden.

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

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

4.3.2.3.1.9.3 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Änderung des IWQoL-Lite

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Selbstbewusstsein“ nach kardiovaskuläre Vorerkrankung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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>Selbstbewusstsein</i>												
Alle Patienten	357	80,18 (25,04)	357	1,57 (1,124)	353	82,61 (23,41)	353	2,52 (1,084)	-0,96 (1,121)	[-3,159; 1,243]	0,3930	-0,066 [-0,217; 0,085]
Kardiovaskuläre Vorerkrankung p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0252												
Ja	99	83,117 (22,355)	99	-1,22 (1,689)	89	79,173 (26,213)	89	3,87 (1,700)	-5,09 (2,190)	[-9,389; -0,788]	0,0205	-0,3497 [-0,645; -0,054]
Nein	258	79,056 (25,946)	258	2,68 (1,253)	264	83,766 (22,324)	264	2,15 (1,197)	0,53 (1,302)	[-2,025; 3,089]	0,6830	0,0366 [-0,139; 0,212]
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 Selbstbewusstsein bei Baseline*Visite“ als Kovariate. ^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test. Quelle: efc12405_subgroup_11OCT2017.pdf, Tabelle 1.1.2 und 1.1.7												

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

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Selbstbewusstsein“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal kardiovaskuläre Vorerkrankung eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Selbstbewusstsein“ um -5,09 Einheiten (Tabelle 4-120). 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 ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung eine statistisch nicht signifikant stärkere Verbesserung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Selbstbewusstsein“ um 0,53 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 4-121: Subgruppenergebnisse für Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Sexualleben“ nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – mITT-Population												
IWQoL-Lite	FRC (N = 366)				Insulin glargin (N = 365)				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>Sexualleben</i>												
Alle Patienten	336	83,61 (24,02)	336	-0,67 (1,642)	334	83,12 (24,11)	334	0,35 (1,574)	-1,03 (1,552)	[-4,075; 2,021]	0,5083	-0,053 [-0,209; 0,103]
Alter	p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0058											
<50	49	83,291 (23,572)	49	-0,88 (3,142)	41	81,860 (23,832)	41	5,75 (3,354)	-6,63 (4,187)	[-14,855; 1,591]	0,1138	-0,3417 [-0,765; 0,082]
≥50<65	193	82,902 (24,546)	193	-0,55 (1,934)	187	84,592 (23,352)	187	2,71 (1,873)	-3,26 (2,035)	[-7,258; 0,734]	0,1094	-0,1681 [-0,374; 0,038]
≥65	94	85,239 (23,329)	94	0,77 (2,338)	106	81,014 (25,544)	106	-4,90 (2,194)	5,67 (2,859)	[0,058; 11,286]	0,0477	0,2923 [0,003; 0,582]
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 Sexualleben bei Baseline*Visite“ als Kovariate. ^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels F-Test. Quelle: efc12405_subgroup_11OCT2017.pdf, Tabelle 1.1.3 und 1.1.8												

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

Hinsichtlich des Endpunkts Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Sexualleben“ zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter eine qualitative Interaktion. In der Subgruppe der Patienten der Altersgruppen < 50 Jahre sowie ≥ 50 und < 65 Jahre zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin eine statistisch nicht signifikant unterschiedliche Änderung des mittleren IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Sexualleben“ um -6,63 bzw. -3,26 Einheiten (Tabelle 4-121). In der Subgruppe der Patienten der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigte sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung hingegen eine statistisch signifikant unterschiedliche Änderung des IWQoL-Lite-Werts der Domäne „Sexualleben“ bei den Patienten unter der FRC gegenüber den Patienten unter Insulin glargin um 5,67 Einheiten. 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

4.3.2.3.1.9.4 Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse – schwerwiegende TEAE

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse – schwerwiegende TEAE nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population										
Schwerwiegende TEAE	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
Alle Patienten	365	20 (5,5)	365	18 (4,9)	1,12 [0,58; 2,15]	0,7391	1,11 [0,60; 2,07]	0,7391	0,5 [-2,9; 4,0]	0,7587
Alter	p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0013									
<50	50	1 (2,0)	41	2 (4,9)	0,40 [0,03; 4,55]	0,4587	0,41 [0,04; 4,36]	0,4599	-2,9 [- ^c]	- ^c
≥50 - <65	205	6 (2,9)	205	14 (6,8)	0,41 [0,15; 1,09]	0,0747	0,43 [0,17; 1,09]	0,0762	-3,9 [-8,5; 0,7]	0,0993
≥65	110	13 (11,8)	119	2 (1,7)	7,84 [1,73; 35,59]	0,0076	7,03 [1,62; 30,46]	0,0091	10,1 [- ^c]	- ^c
<p>FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: <i>Odds ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i>;</p> <p>^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels χ^2-Test.</p> <p>^c Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich</p> <p>Quelle: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabellen 1.3.1, 1.6.4</p>										

Für die Subgruppenanalyse nach Alter ergibt sich für die schwerwiegenden TEAE mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Alter zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende TEAE eine qualitative Interaktion. In den beiden Patientengruppen mit einem Alter <65 Jahren wurde in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse festgestellt. Bei den Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren wurden hingegen unter der FRC bei einem RR von 7,03 statistisch signifikant häufiger ($p = 0,0091$) unerwünschte schwerwiegende TEAE beobachtet als unter Insulin glargin.

Da eine relevante Effektmodifikation durch das Alter lediglich für einen weiteren Endpunkt (TEAE, die zum Therapieabbruch führten) festgestellt wurde, erfolgt die Bewertung des Nutzens und Risikos der FRC ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie LixiLan-L (EFC12405).

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

4.3.2.3.3.1.9.5 Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse – TEAE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse – TEAE, die zum Therapieabbruch führten, nach Alter aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population										
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	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
Alle Patienten	365	10 (2,7)	365	3 (0,8)	3,40 [0,93; 12,45]	0,0648	3,33 [0,92; 12,01]	0,0657	1,9 [- ^b]	- ^c
Alter	p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0090									
<50	50	0	41	1 (2,4)	0,00 [- ^c]	- ^c	0,00 [- ^c]	- ^c	-2,4 [- ^c]	- ^c
≥50 - <65	205	3 (1,5)	205	2 (1,0)	1,51 [0,25; 9,11]	0,6550	1,50 [0,25; 8,88]	0,6550	0,5 [- ^c]	- ^c
≥65	110	7 (6,4)	119	0	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	6,4 [- ^c]	- ^c
<p>FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: <i>Odds ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i>;</p> <p>^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels χ^2-Test.</p> <p>^c Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich</p> <p>Quelle: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabellen 1.3.1, 1.6.4</p>										

Für die Subgruppenanalyse nach Alter ergibt sich für TEAE, die zum Therapieabbruch führten, mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Alter zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts TEAE, die zum Therapieabbruch führten, eine qualitative Interaktion. In den beiden Patientengruppen mit einem Alter einem Alter <65 Jahren wurde in der Studie LixiLan-L (EFC12405) nach 30-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter der FRC im Vergleich zu den Patienten unter Insulin glargin kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse festgestellt (drei TEAE, die zum Therapieabbruch führten, unter der FRC vs. ebenfalls drei TEAE, die zum Therapieabbruch führten, unter Insulin glargin). Bei den Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren wurden hingegen unter der FRC häufiger unerwünschte schwerwiegende TEAE beobachtet als unter Insulin glargin (sieben TEAE, die zum Therapieabbruch führten, unter der FRC vs. kein TEAE, das zum Therapieabbruch führte, unter Insulin glargin). Ein Effektschätzer konnte aufgrund zu geringer Ereigniszahlen jedoch nicht berechnet werden.

Da eine relevante Effektmodifikation durch das Alter lediglich für einen weiteren Endpunkt (schwerwiegende TEAE) festgestellt wurde, erfolgt die Bewertung des Nutzens und Risikos der FRC ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie LixiLan-L (EFC12405).

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

4.3.2.3.3.1.9.6 Subgruppenergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien (SMPG < 60 mg/dl)

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien (SMPG < 60 mg/dl) nach Nutzung von Metformin bei Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LixiLan-L (EFC12405) – Safety-Population										
Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (SMPG < 60 mg/dl)	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
Alle Patienten	365	89 (24,4)	365	83 (22,7)	1,10 [0,78; 1,54]	0,6008	1,07 [0,83; 1,39]	0,6009	1,6 [-4,8; 8,1]	0,6163
Metformin bei Screening										
p-Wert des Interaktionstests ^b : 0,0090										
Ja	327	75 (22,9)	325	79 (24,3)	0,93 [0,65; 1,33]	0,6801	0,94 [0,72; 1,24]	0,6801	-1,4 [-8,2; 5,5]	0,6937
Nein	38	14 (36,8)	40	4 (10,0)	5,25 [1,54; 17,87]	0,0080	3,68 [1,33; 10,2]	0,0121	26,8 [- ^c]	- ^c
<p>FRC: <i>Fixed ratio combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; OR: <i>Odds ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i>;</p> <p>^a Berechnung OR inklusive KI und p-Wert mittels Wald-Methode auf Basis einer logistischen Regression mit Behandlungsarm (FRC, Insulin glargin), Randomisierungsstratum HbA1c bei Baseline (<8,0 %; ≥8,0 %), Randomisierungsstratum Metformin 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.</p> <p>^b Berechnung des p-Werts für die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ mittels χ^2-Test.</p> <p>^c Berechnung aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht möglich</p> <p>Quelle: efc12405_subgroup_14JUN2017.pdf, Tabellen 1.1.1</p>										

Für die Subgruppenanalyse nach Baseline Metformin ergibt sich hinsichtlich des Endpunkts bestätigte symptomatische Hypoglykämien (SMPG < 60 mg/dl) mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Nutzung von Metformin bei Baseline zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts bestätigte symptomatische Hypoglykämien (SMPG < 60 mg/dl) eine qualitative Interaktion. Bei den Patienten, die vor und damit gemäß Studienprotokoll auch während der randomisierten Behandlungsphase der Studie LixiLan-L (EFC12405) Metformin erhielten, zeigte sich nach 30-wöchiger Behandlung unter der FRC kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit bestätigter symptomatischer Hypoglykämien, die durch einen SMPG < 60 mg/dl validiert wurden. Bei den Patienten, die vor und während der Studie kein Metformin erhielten, traten hingegen unter der FRC bei einem RR von 3,68 statistisch signifikant häufiger ($p = 0,0121$) bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem SMPG < 60 mg/dl auf als unter Insulin glargin (Tabelle 4-124).

Da eine Effektmodifikation durch die Nutzung von Metformin für keinen anderen Endpunkt festgestellt wurde, erfolgt die Bewertung des Nutzens und Risikos der FRC ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie LixiLan-L (EFC12405).

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.

In der Studie LixiLan-L (EFC12405) wurde in zwei parallelen Behandlungsgruppen die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie untersucht. Da diese Vergleichsintervention keine korrekte Operationalisierung der zVT in Modul 4B (Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) darstellt, werden die Ergebnisse der Studie LixiLan-L nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse der Studie werden dennoch dargestellt, um sie dem G-BA zugänglich zu machen.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Während der Studie LixiLan-L (EFC12405) traten 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 daher 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-L (EFC12405), deren Ziel es war, die Überlegenheit der FRC gegenüber der Behandlung mit Insulin glargin hinsichtlich dieses Endpunkts zu zeigen. Es ergab sich eine statistisch signifikant größere 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: -0,52 [-0,633; -0,397]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Unterschied war auch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ($H' g$ [95 % KI]: -0,702 [-0,853; -0,551]) ein klinisch relevanter Effekt, da das 95 % KI vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag. Dieses Ergebnis wird durch den Abgleich der CFB-Differenz mit der vorgegebenen Schwelle für klinische Nicht-Unterlegenheit bestätigt, da das 95 % KI vollständig oberhalb der vorgegebenen Schwelle liegt.

Änderung des Körpergewichts

Hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts nach 30-wöchiger Behandlung wurde in der Studie LixiLan-L (EFC12405) unter der FRC gegenüber Insulin glargin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -1,37 kg [-1,808 kg; -0,930 kg]; $p < 0,0001$). Über den Studienzeitraum stand einer Gewichtsreduktion unter der FRC eine Gewichtssteigerung unter Insulin glargin gegenüber. Der beobachtete Unterschied war auch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g ein klinisch relevanter Effekt, da das 95 % KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag ($H' g$ [95 % KI]: -0,449 [-0,599; -0,298]). Gemäß der derzeit gültigen NVL Diabetes mellitus Typ 2 ist Gewichtsneutralität oder Gewichtsreduktion ein wesentliches Ziel der Diabetes-Therapie [4].

Änderung der EQ-5D-3L (VAS)

Hinsichtlich der Änderung des mittleren Werts der EQ-5D-3L (VAS) nach 30-wöchiger Behandlung wurde während der Studie LixiLan-L (EFC12405) unter der FRC gegenüber Insulin glargin eine statistisch signifikant größere Verbesserung beobachtet (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: 2,59 [0,585; 4,588]; $p = 0,0114$). Die klinische Relevanz dieser größeren Verbesserung wurde anhand des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7 und ≥ 10 Punkte bestätigt. Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7 Punkte zeigte demnach einen statistisch signifikanten Vorteil für die FRC gegenüber Insulin glargin (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,31 [1,05; 1,63]; $p = 0,0168$). Dieser Vorteil für die FRC bestätigte sich auch in der Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,36 [1,06; 1,74]; $p = 0,0154$).

Änderung des TRIM-D

Hinsichtlich der Änderung des TRIM-D-Gesamtwerts nach 30-wöchiger Behandlung wurde während der Studie LixiLan-L (EFC12405) unter der FRC gegenüber Insulin glargin kein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: 0,60 [-0,833; 2,041]; $p = 0,4095$) und keine Anhaltspunkte auf eine Verschlechterung beobachtet. Gleiches gilt für die Werte der patientenrelevanten Domänen „tägliches Leben“ (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: 0,47 [-1,869; 2,814]; $p = 0,6923$) und „psychologische Gesundheit“ (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: -0,07 [-2,044; 1,907]; $p = 0,9458$). Nur für die Änderung des Werts in der Domäne „Diabetes-Management“, der einen Aspekt der Patientenzufriedenheit mit der Therapie abbildet, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin beobachtet (2,61 [0,223; 4,995]; $p = 0,0322$), der jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g keinen klinisch relevanten Unterschied darstellt ($H' g$ [95 % KI]: 0,165 [0,014; 0,315]), da das 95 % KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag.

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Die Lebensqualität wurde in der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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 unter der FRC gegenüber Insulin glargin kein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung (CFB-Differenz [95 % KI]; p-Wert: 0,22 [-0,896; 2,388]; $p = 0,3725$) und keine Anhaltspunkte auf eine Verschlechterung der Lebensqualität beobachtet. Gleiches gilt für die Werte der einzelnen Domänen des IWQoL-Lite.

Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)

Unerwünschte Ereignisse

Maßgeblich für die Bewertung der Verträglichkeit der verschiedenen Interventionen waren während der Studie LixiLan-L (EFC12405) diejenigen unerwünschten Ereignisse, die während der randomisierten Behandlungsphase der Studie auftraten oder sich verschlechterten (TEAE). Hinsichtlich der Gesamtrate der TEAE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,02 [0,89; 1,17]; $p = 0,7668$). 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-L (EFC12405) ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,11 [0,60; 2,07]; $p = 0,7391$). Ebenfalls als patientenrelevant einzuschätzen sind TEAE, die zum Therapieabbruch führten. Hinsichtlich der Rate der TEAE, die zum Therapieabbruch führten, wurde in der Studie LixiLan-L (EFC12405) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FRC und Insulin glargin festgestellt (RR [95 % KI]; p-Wert: 3,33 [0,92; 12,01]; $p = 0,0657$).

Bei der Betrachtung der nach MedDRA kodierten TEAE zeigten sich in der Studie LixiLan-L (EFC12405) auf Ebene der PT für das den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignis „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 [5, 6]. 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: 2,14 [1,41; 3,24]; $p = 0,0003$). Auf Ebene der PT wurden statistisch signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten

für das bereits erwähnte Ereignis „Übelkeit“ beobachtet. Dieses unerwünschte Ereignis ist eine typische, überwiegend leichte Nebenwirkung einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten, die im Allgemeinen nur vorübergehend zu Beginn der Behandlung auftritt und im weiteren Behandlungsverlauf rasch abnimmt. In der Studie LixiLan-L (EFC12405) waren die Ereignisse überwiegend leichten Schweregrades, wurden im späteren 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 [48].

Bestätigte symptomatische und schwere symptomatische Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien wurden in der Studie LixiLan-L (EFC12405), sofern möglich, durch eine Blutzuckermessung bestätigt, bei der ein Wert von ≤ 70 mg/dl als Grenzwert für die Bestätigung einer Hypoglykämie maßgeblich war. Ergänzend wurden symptomatische bestätigte Hypoglykämien mit einem Grenzwert der Blutzuckermessung von < 60 mg/dl im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse dargestellt. Hinsichtlich der Häufigkeit bestätigter symptomatischer Hypoglykämien wurde in der Studie LixiLan-L (EFC12405) 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: 0,94 [0,79; 1,12]; $p = 0,4988$) als auch für die Bestätigung durch einen Blutzuckerwert von < 60 mg/dl (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,07 [0,83; 1,39]; $p = 0,6009$).

Während der Studie traten fünf schwere symptomatische Hypoglykämien auf, die durch typische neurologische Beeinträchtigungen, für deren Behebung Fremdhilfe notwendig ist, gekennzeichnet waren. Vier der schweren symptomatischen Hypoglykämien betrafen Patienten in der FRC-Gruppe und eine schwere symptomatische Hypoglykämie betraf einen Patienten in der Insulin-glargin-Gruppe. Der beobachtete Unterschied in der Häufigkeit schwerer symptomatischer Hypoglykämien war nicht statistisch signifikant (RR [95 % KI]; p-Wert: 4,00 [0,45; 35,62]; $p = 0,2140$).

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie LixiLan-L (EFC12405) ergaben keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der *a priori* oder *post hoc* festgelegten Subgruppenmerkmale. Die festgestellten Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Alter, Ethnie II (*ethnicity*), Region, kardiovaskuläre Vorerkrankung und Vorbehandlung mit Metformin sind als statistisch bedingte falsch positive Ergebnisse zu werten, die bei 253 durchgeführten Subgruppenanalysen und einem α -Niveau von 0,05 den wahrscheinlichkeitstheoretischen Erwartungswert falsch positiver Ergebnisse ($0,05 * 253 = 12,65$) widerspiegeln.

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 B liegt die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) vor. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multinationale und multizentrische Studie. Die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie laut Verfahrensordnung des G-BA (Kapitel 5 § 5 Absatz 6).

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) war eine offene Studie. Es gibt keine Hinweise 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 zur 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 und schwere symptomatische Hypoglykämien) von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit der vorliegenden Nachweise ausgegangen werden. Für patientenberichtete Endpunkte (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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wurde in drei parallelen Behandlungsgruppen die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination der beiden Wirkstoffe Lixisenatid und Insulin glargin gegenüber einer ICT mit Insulin glargin und Insulin glulisin t. i. d. oder einer Therapie mit Insulin glargin und Insulin glulisin q. d. untersucht. Da nur die ICT eine korrekte Operationalisierung der zVT in Modul 4B (Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT; ggf. + Metformin) bzw. Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT; ggf. + Empagliflozin) oder Optimierung des Humainsulinregimes (ggf. + Liraglutid)) darstellt, wird im vorliegenden Dossier ausschließlich der Vergleich der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid mit der ICT dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im Folgenden für die Zielpopulation b1) (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) in Teilanwendungsgebiet B der FRC. Etwa 30 % der Patienten in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 kein konsistenter Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja/nein)“ festgestellt wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für die Zielpopulation b1) auf Grundlage der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation. Für die Zielpopulation b2) (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 [16] 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 $1,3\bar{3}$, $1,1\bar{1}$ 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 $1,3\bar{3}$, $1,1\bar{1}$ 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. $1,1\bar{1}$ 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. $1,1\bar{1}$ überschritt.

Dichotome Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit, die in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) untersucht wurden, sind unerwünschte Ereignisse sowie symptomatische Hypoglykämien. 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 [56]. 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 [16, 56]:

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 4-125 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Endpunkte sowie die zugrundeliegenden Ergebnisse aus der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626). Es wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht.

Tabelle 4-125: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	ICT vs. Lixisenatid + Insulin glargin Effektschätzer (95 % KI) <i>Ergebnissicherheit der Aussage</i>	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle (während der Studie)	RR = 2,03 [0,2; 22,2] p = 0,5631	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Morbidität		
Änderung des HbA1c-Werts	CFB Differenz = -0,21 [-0,328; -0,095] p = 0,0004 H ⁹ g = -0,300 [-0,461; -0,133]	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Änderung des Körpergewichts	CFB Differenz = 1,99 [1,396; 2,593] p = <0,0001 H ⁹ g = 0,54 [0,381; 0,707] <i>Hinweis</i>	<i>Zusatznutzen; Ausmaß gering</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Änderung des IWQoL-Lite- Gesamtwerts	CFB Differenz = -2,68 [-4,448; -0,919] p = 0,0029 H ⁹ g = -0,26 [-0,438; -0,090]	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
Verträglichkeit		
Gesamtrate TEAE ^a	RR = 1,08 [1,0; 1,2] p = 0,0770	-
Schwerwiegende TEAE	RR = 1,29 [0,6; 2,8] p = 0,5185	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	RR = 0,20 [0,1; 0,7] p = 0,0109 <i>Anhaltspunkt</i>	<i>Schaden; Ausmaß beträchtlich</i>
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (< 60 mg/dl)	RR = 1,41 [1,1; 1,7] ^b p = 0,0013 <i>Hinweis</i>	<i>Zusatznutzen; Ausmaß gering</i>

Schwere symptomatische Hypoglykämien	Es traten keine schweren symptomatischen Hypoglykämien auf.	Weder Zusatznutzen noch Schaden ableitbar
<p>CFB: <i>Change from Baseline</i> H³g: Hedges'g; RR: Risk Ratio</p> <p>^a In der Kategorie Gesamtrate TEAE werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate TEAE werden ergänzend dargestellt.</p> <p>^b Angabe gerundet auf die erste Nachkommastelle. Bei Rundung auf vier Nachkommastellen ergeben sich Grenzen des 95 % KI von [1,1446; 1,7432].</p>		

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Ein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid und der zVT ICT konnte auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nicht nachgewiesen werden. In der Endpunktkategorie Mortalität ist daher weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden der FRC gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) belegt.

Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)

In der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Werts von Baseline bis Woche 26. Der beobachtete Unterschied war jedoch sowohl gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g als auch gemäß der vorgegebenen Nicht-Unterlegenheitsschwelle nicht klinisch relevant. Vielmehr wurde durch die prospektiv geplante primäre Analyse des Endpunkts die Nicht-Unterlegenheit der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Werts konfirmatorisch nachgewiesen [2, 3].

Die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) zeigte außerdem einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26. Auf Basis des Klassifikationsschemas für die standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g war dies ein klinisch relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke. Gemäß der derzeit gültigen NVL Diabetes mellitus Typ 2 ist Gewichtsneutralität oder Gewichtsreduktion ein wesentliches Ziel der Diabetes-Therapie, sodass auch dieser geringe Effekt als patientenrelevant einzustufen ist [4]. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Änderung des Körpergewichts ist trotz des offenen Studiendesigns als niedrig einzustufen, da es sich um einen objektiv messbaren Endpunkt handelt. Daher ergibt sich hinsichtlich der **Änderung des Körpergewichts** ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT.

Auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) besteht demnach kein Unterschied zwischen der FRC und der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) hinsichtlich der Kontrolle des Blutzuckerwerts und ein geringer Vorteil für die FRC gegenüber der zVT Optimierung des

Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts. Insgesamt besteht daher für die Endpunktkategorie Morbidität ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Für den Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mithilfe des IWQoL-Lite-Fragebogens, wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT festgestellt. Der beobachtete Unterschied war jedoch gemessen an der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges' g nicht klinisch relevant. Ein Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid und der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) konnte daher auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nicht nachgewiesen werden. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen für die FRC gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) daher nicht belegt, es finden sich jedoch auch keine Anhaltspunkte für einen Schaden der FRC.

Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)

In der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid hinsichtlich der Häufigkeit von TEAE, die zum Therapieabbruch führten, festgestellt. Das 95 % Konfidenzintervall des RR deutet darauf hin, dass es sich bei diesem Nachteil um einen Effekt mit beträchtlichem Ausmaß handelt. Da ein Therapieabbruch wesentlich durch die subjektive Wahrnehmung und die individuelle Entscheidung des jeweiligen Patienten beeinflusst wird und die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ein offenes Design aufwies, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzuschätzen. Daher ergibt sich hinsichtlich der Häufigkeit von **TEAE, die zum Therapieabbruch führten**, ein **Anhaltspunkt für einen Schaden** von beträchtlichem Ausmaß der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT.

In der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid hinsichtlich unerwünschter Ereignisse der nach MedDRA kodierten SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ festgestellt. Maßgeblich für diesen Unterschied waren auf PT-Ebene die unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid 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 [9]). Es ist zudem davon auszugehen, dass durch die Behandlung mit der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid ausgelöste gastrointestinale Nebenwirkungen, die nicht leicht oder vorübergehend waren, insbesondere vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns zum Therapieabbruch geführt haben. Der mögliche Schaden, der durch diese Ereignisse verursacht wird, wird daher in der Betrachtung des Endpunkts TEAE, die zum Therapieabbruch führten, bereits abgebildet. Auch führten die beobachteten Nebenwirkungen weder zu einem höheren Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse noch zu einer verringerten Lebensqualität unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zur ICT. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts gastrointestinale unerwünschte Ereignisse ist aufgrund des offenen Designs der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) außerdem 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 Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid behandelte Patienten nicht schwerwiegende gastrointestinale Beschwerden eher als unerwünschtes Ereignis dokumentierten als Patienten, die mit der ICT behandelt wurden. Aufgrund des vorübergehenden Charakters der gastrointestinalen Beschwerden, die nicht bereits durch den Endpunkt der Therapieabbrüche erfasst sind, der fehlenden Auswirkungen auf die Lebensqualität abbildende Endpunkte sowie des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts ist ein Schaden hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen, der über den durch die Therapieabbrüche abgebildeten Schaden hinausgeht, unter der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zur ICT nicht belegt.

Hinsichtlich der Häufigkeit bestätigter symptomatischer Hypoglykämien wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid festgestellt (RR [95 % KI]: 1,41 [1,1446; 1,7432]). Das 95 % Konfidenzintervall des RR deutet darauf hin, dass es sich bei diesem Vorteil um einen Effekt mit geringem Ausmaß handelt. Im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ist die Vermeidung von Hypoglykämien laut NVL eine wesentliche Komponente der Therapieplanung [4]. Da Hypoglykämien außerdem einen Einfluss auf die Lebensqualität haben [34, 35], ist der Vorteil hinsichtlich dieses Endpunkts trotz der geringen Effektstärke als patientenrelevant einzuschätzen. Da die Hypoglykämien durch eine objektiv einschätzbare Bestimmung des Blutzuckerwerts validiert wurden, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts trotz des offenen Designs der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) außerdem als niedrig einzuschätzen. Daher ergibt sich hinsichtlich der Häufigkeit von **bestätigten symptomatischen Hypoglykämien** ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT.

Für die Häufigkeit schwerwiegender TEAE wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) kein Unterschied zwischen der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid und der ICT beobachtet. Es traten zudem keine schweren symptomatischen Hypoglykämien in den

bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen der Studie auf, sodass ein Vor- oder Nachteil der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT hinsichtlich dieser Endpunkte nicht belegt ist.

Insgesamt steht auf Grundlage der für die Bewertung herangezogene Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) in der Endpunktkategorie Verträglichkeit für den Vergleich der FRC gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) ein geringer Vorteil hinsichtlich bestätigter symptomatischer Hypoglykämien einem beträchtlichen Nachteil hinsichtlich TEAE, die zum Therapieabbruch führten, gegenüber. Die Aussagesicherheit der beobachteten Effekte wird zudem in unterschiedlichem Maße durch das offene Studiendesign der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) eingeschränkt, sodass für den Vorteil hinsichtlich bestätigter symptomatischer Hypoglykämien ein Hinweis und für den Nachteil hinsichtlich TEAE, die zum Therapieabbruch führten, ein Anhaltspunkt vorliegt.

Zusammenfassung der Aussagen zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau stehen für die FRC gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) Vorteile hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts und der Häufigkeit von Hypoglykämien Nachteilen beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, gegenüber. Die Ergebnissicherheit des nachteiligen Effekts wird jedoch durch das offene Design der für die Bewertung herangezogenen Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) potenziell erheblich stärker verzerrt als die Ergebnissicherheit der vorteilhaften Effekte, sodass Angaben zum Ausmaß des Effekts mit wesentlichen Unsicherheiten behaftet sind. Sowohl eine Gewichtsreduktion oder Gewichtsneutralität als auch die Vermeidung von Hypoglykämien sind laut der NVL Diabetes mellitus Typ 2 wesentliche Ziele der Diabetes-Therapie, sodass die Vorteile bei diesen Endpunkten als patientenrelevant einzuschätzen sind. Insgesamt ergibt sich aus der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) jedoch kein eindeutiges Bild über die relative Bedeutung der Vor- und Nachteile der FRC gegenüber der zVT. Daher ist auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) **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 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
b1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Zusatznutzen nicht belegt
b2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin 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 vorgelegt.

Die patientenrelevanten Ergebnisse der Zulassungsstudie LixiLan-L (EFC12405), in der ein Vergleich der FRC mit einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie durchgeführt wurde, werden ergänzend als weitere Untersuchung dargestellt. Die Ergebnisse dieser Studie sind geeignet, um die Fragestellung des Nutzens und Risikos der FRC im Vergleich zu einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie in Form einer Steigerung der Basalinsulindosis darzustellen. Da diese Fragestellung nicht der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet B entspricht (vgl. Abschnitt 4.2.1), werden die Ergebnisse von LixiLan-L (EFC12405) nicht für die Ableitung des Zusatznutzens

herangezogen. Die Ergebnisse der Studie werden dennoch dargestellt, um sie dem G-BA zugänglich zu machen.

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 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

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.

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

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
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	[2]	[42-45]	[3, 46]

4.7 Referenzliste

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

1. 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. sanofi-aventis groupe (2015): EFC12626 (GetGoal-Duo 2) Clinical Study Report.
3. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, et al. (2016): Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care*; 39(8):1318-28.
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. 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.
6. AstraZeneca GmbH (2017): Byetta®; Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 12. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Lantus® Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone / Lantus® SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 28. November 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Apidra®; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 28. November 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. 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.
10. 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>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AMNutzenV Beratungsanforderung 2017-B-051 vom 29. August 2017.
12. 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.
13. 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/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-01-langwirksame-insulinanaloga-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-1.1197.html>.
 14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2005): Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 04. Januar 2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
 15. Lilly Deutschland GmbH (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3D Dulaglutid zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Insulin. [Zugriff: 4. Januar 2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-773/2015-01-30_Modul3D_Dulaglutid.pdf.
 16. 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>.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott 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.
 22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
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. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR (2011): Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*; 34 Suppl 2:S132-7.
33. Ehlers APF (2011): Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie – Aufklärungspflicht des Arztes. *Klinikarzt*; 40(06/07):296-9.
34. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Witttrup-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.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
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 - 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.
40. 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.
41. 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.
42. sanofi-aventis groupe (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>
43. sanofi-aventis groupe (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
44. sanofi-aventis groupe (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>
45. sanofi-aventis groupe (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>
46. Afonso M, Ryan F, Pitcher A, Lew E. Evaluating drug cost per responder and number needed to treat associated with lixisenatide on top of glargine when compared to rapid-acting insulin intensification regimens on top of glargine, in patients with type 2 diabetes in the UK, Italy, and Spain. *Journal of medical economics* [Internet]. 2017:[1-7 pp.]. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13696998.2017.1304395?needAccess=true>.
47. Lilly Deutschland GmbH (2017): Trulicity®; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 12. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. sanofi-aventis groupe (2015): EFC12405 (LixiLan-L) Clinical Study Report.
52. sanofi-aventis groupe (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>
53. sanofi-aventis groupe (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
54. sanofi-aventis groupe (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>
55. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, Gonzalez-Galvez G, et al. (2016): Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*; 39(11):1972-80.
 56. Cohen J (1977): The t Test for Means. In: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Academic Press, Inc.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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):

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

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

Tabelle 4-127: 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 [57]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	suliqua.mp.	0
2	soliqua.mp.	8
3	lixlan.mp.	0

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.

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

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 4-128: 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 [57]	
#	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 4-129: 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/lix"	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 fünf 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.

Die RCT LixiLan-L (EFC12405) wird in Abschnitt 4.3.1.1.1 als Zulassungsstudie des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet identifiziert und wird unter weitere Untersuchungen dargestellt, um sie dem G-BA zugänglich zu machen. Die Ergebnisse der Studie werden jedoch nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

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 4-130: 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/lixixi 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 lixixi [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 4-132). Als einzig relevante Studie wurde die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626), alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-133).

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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626), alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-134).

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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626), alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-135).

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.

Die RCT LixiLan-L (EFC12405) wird in Abschnitt 4.3.1.1.1 als Zulassungsstudie des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet identifiziert und wird unter weitere Untersuchungen dargestellt, um sie dem G-BA zugänglich zu machen. Die Ergebnisse der Studie werden jedoch nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

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 4-131: 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. [58]	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. [59]	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.

Die RCT LixiLan-L (EFC12405) wird in Abschnitt 4.3.1.1.1 als Zulassungsstudie des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet identifiziert und wird unter weitere Untersuchungen dargestellt, um sie dem G-BA zugänglich zu machen. Die Ergebnisse der Studie werden jedoch nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

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 4-132: 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 E1 (Patientenpopulation) 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 E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
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 E3 (Komparator) 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 E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
006	Sanofi (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	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
007	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
008	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 E3 (Komparator) nicht erfüllt
009	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
010	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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
011	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: 04.01.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02787551	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
012	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
013	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
014	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 E3 (Komparator) 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 E3 (Komparator) 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 Effects of 8-week QD Treatment With Lixisenatide Compared to Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Not Adequately	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 E3 (Komparator) nicht erfüllt

Tabelle 4-133: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
019	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	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
020	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	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
021	Metformin (alone or with Pioglitazone and/or SGLT2 inhibitors), Followed by a Fixed Ratio Combination Single-arm 26-Week Extension Period	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
022	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	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
023	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	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication	
024	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	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
025	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	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
026	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.	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
027	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	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt

Tabelle 4-134: 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,	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	
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 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	Einschlusskriterium E1 (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 E3 (Komparator) 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,	Einschlusskriterium E3 (Komparator)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	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
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,	Einschlusskriterium E2 (Intervention)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	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
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 E6 (Studiendauer) 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 E3 (Komparator) nicht erfüllt
048	sanofi-aventis recherche & développement (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	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
049	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:	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	05.08.2014. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000027-40-DE	
050	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
051	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 E3 (Komparator) nicht erfüllt
052	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
053	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 (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	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
054	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
055	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
056	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
057	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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
058	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 E3 (Komparator) nicht erfüllt
059	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
060	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
061	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
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-	Einschlusskriterium E1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	(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
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 E3 (Komparator) 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	Einschlusskriterium E1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Subjects -a Delineation of Extrapaneatic Effects (NCT02640118). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640118	(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
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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02274740	
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 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	Einschlusskriterium E3 (Komparator) 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 E3 (Komparator) 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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
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
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 E3 (Komparator) 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 E3 (Komparator) nicht erfüllt
096	sanofi-aventis Recherche & Development, (2010): EFC11319 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED,	Einschlusskriterium E2 (Intervention)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	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 E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
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 E1 (Patientenpopulation) 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 E3 (Komparator) 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 E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Tabelle 4-135: 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	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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	erfüllt
103	sanofi-aventis recherche & développement (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	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
104	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
105	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
106	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 E3 (Komparator) 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	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	type 2 diabetes (2011-004584-67). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
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 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	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
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 E3 (Komparator) 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-	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
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: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
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	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	sulfonylurea or sulfonylurea and metformin (2006-003138-13). [Zugriff: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
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: 05.01.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt

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.

Die RCT LixiLan-L (EFC12405) wird in Abschnitt 4.3.1.1.1 als Zulassungsstudie des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet identifiziert und wird unter weitere Untersuchungen dargestellt, um sie dem G-BA zugänglich zu machen. Die Ergebnisse der Studie werden jedoch nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

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 4-136 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 4-136 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primären Ziele der Studie waren es, bei Patienten, deren Diabetes mellitus Typ 2 unter Insulin glargin ± Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte: <ul style="list-style-type: none"> - Die Nicht-Unterlegenheit von Lixisenatid gegenüber Insulin glulisin q. d. („Basal-Plus“-Regime) hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 26 und - Die Nicht-Unterlegenheit von Lixisenatid gegenüber Insulin glulisin t. i. d. (Basal-Bolus-Regime) hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 26 oder die Überlegenheit hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 26 zu zeigen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit von Lixisenatid im Vergleich Insulin glulisin q. d. oder Insulin glulisin t. i. d. (jeweils in Kombination mit einer Hintergrundbehandlung bestehend aus Insulin glargin ± Metformin) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Diabetes unter einer Vorbehandlung mit Insulin glargin ± Metformin nicht ausreichend kontrolliert war. <p><u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung von 894 Patienten im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach HbA1c-Wert (< 8 %; ≥ 8 %) nach der Run-In-Phase (Woche -1) und Anwendung von Metformin bei Screening (ja; nein).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsgruppe (N = 298): Lixisenatid (20 µg q. d.) - Vergleichsgruppe (N = 298) Insulin glulisin (1 – 80 U q. d.) - Vergleichsgruppe (N = 298^b) Insulin glulisin (1 – 80 U t. i. d.) <p><u>Dauer der Behandlung:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach 12-wöchiger Run-In-Phase 26 Wochen randomisierte Behandlungsphase.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab zwei Amendments zum Studienprotokoll am 20.11.2012 und 04.09.2013.</p> <p>Im Amendment vom 20.11.2012 ergaben sich keine wesentlichen Änderungen.</p> <p>Im Amendment vom 04.09.2013 ergaben sich folgende wesentliche Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausweitung der Kombinationsmöglichkeiten der Vorbehandlung mit Basalinsulin unter Einschlusskriterium I 04 auf Kombination mit einem Glinid - Eingrenzung von Ausschlusskriterium E 11 auf Patienten, die eine vorherige Therapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten außer Lixisenatid aufgrund von Sicherheitsbedenken oder Unverträglichkeit beendet haben (statt Ausschluss aller Patienten, die eine vorherige Therapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten erhalten haben)
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 worden war</p> <p>I 02. Patienten, die mindestens 6 Monate mit Basalinsulin behandelt worden waren</p> <p>I 03. Patienten, die mindestens 3 Monate vor Visite 1 mit einem stabilen Basalinsulin-Regime (d. h. Art des Insulins und Zeit/Häufigkeit der Injektionen) behandelt worden waren; die Insulin-Dosis musste für mindestens 2 Monate vor Visite 2 stabil ($\pm 20\%$) und ≥ 20 U/Tag gewesen sein</p> <p>I 04. Patienten, die mit Basalinsulin allein oder in Kombination mit 1 bis 3 oralen Antidiabetika (OAD), die Metformin ($\geq 1,5$ g/Tag oder maximale tolerierte Dosis), ein Sulfonylharnstoff, ein DPP-4-Inhibitor oder ein Glinid sein konnten, behandelt worden waren; die OAD-Dosis musste für mindestens 3 Monate vor Visite 1 stabil gewesen sein</p> <p>Hinweis: Vor Protokolländerung 2 (04.09.2013) war eine Vorbehandlung mit Gliniden nicht erlaubt.</p> <p>I 05. 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 Basalinsulin allein oder in Kombination mit Metformin behandelt worden waren - $< 7,0\%$ oder $> 10\%$ für Patienten, die zuvor mit Basalinsulin und einer Kombination aus OAD, die einen Sulfonylharnstoff und/oder einen DPP-4-Inhibitor und/oder ein Glinid beinhaltete, behandelt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>worben waren</p> <p>E 03. Gebärfähige Frauen ohne wirksame Verhütungsmethode Gebärfähige Frauen (prämenopausale Frauen ohne chirurgische Sterilisation für mindestens 3 Monate vor der Screening-Visite) mussten einen bestätigten negativen Serum-Schwangerschaftstest bei der Screening-Visite aufweisen. Sie mussten während der Studie eine wirksame Verhütungsmethode verwenden und Wiederholungsschwangerschaftstests bei bestimmten Visiten zustimmen.</p> <p>E 04. Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>E 05. Diabetes mellitus Typ 1</p> <p>E 06. Bei Screening-Visite Body-Mass-Index (BMI) ≤ 20 oder > 40 kg/m²</p> <p>E 07. Vorgeschichte von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung</p> <p>E 08. Gewichtsänderung um mehr als 5 kg während der 3 Monate vor der Screening-Visite</p> <p>E 09. Vorgeschichte von metabolischer Azidose einschließlich diabetischer Ketoazidose innerhalb von 1 Jahr vor der Screening-Visite</p> <p>E 10. Vorherige Behandlung mit kurzwirksamem Insulin außer in Verbindung mit einem Krankenhausaufenthalt oder einer akuten Krankheit</p> <p>E 11. Jegliche vorherige Behandlung mit Lixisenatid oder jeglicher Abbruch einer vorherigen Behandlung mit GLP-1-RA aufgrund von Sicherheit/Verträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit</p> <p>E 12. Nutzung von anderen oralen oder injizierbaren blutzuckersenkenden Arzneimitteln als den in den Einschlusskriterien genannten innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening</p> <p>E 13. Nutzung von systemischen Glukokortikoiden (exklusive topische oder inhalierte Formen) über einen Zeitraum von 1 Woche oder mehr innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite</p> <p>E 14. Nutzung von Arzneimitteln zur Gewichtsabnahme innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite</p> <p>E 15. Nutzung jeglichen zu untersuchenden Arzneimittels innerhalb von 1 Monat oder 5 Halbwertszeiten vor der Screening-Visite, je nachdem, welches länger ist</p> <p>E 16. Hämoglobinopathie oder hämolytische Anämie, Rezept über Blut- oder Plasma-Produkte innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening</p> <p>E 17. Innerhalb der 6 Monate vor der Screening-Visite: Vorgeschichte von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Herzversagen, das eine Krankenseinweisung erforderte</p> <p>E 18. Geplante koronare, karotide oder periphere Arterien-Revaskularisations-Prozedur</p> <p>E 19. Bekannte Vorgeschichte von Drogen- oder Alkohol-Abusus innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="778 282 842 304">Visite</p> <p data-bbox="708 320 1410 712">E 20. Jegliche klinisch relevante Anomalität in der körperlichen Untersuchung, in Labortests, im Elektrokardiogramm (EKG) oder bei den Vitalwerten zur Zeit des Screenings, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder eines nachrangigen Untersuchenden die Umsetzung des Studienprotokolls oder die Interpretation der Studienergebnisse erschwert oder die sichere Teilnahme des Patienten am Studienprotokoll ausgeschlossen hätte, wie ein aktiver maligner Tumor oder bedeutende systemische Krankheit, Vorliegen einer klinisch bedeutsamen diabetischen Retinopathie oder eines Makulaödems das wahrscheinlich einer Laserbehandlung innerhalb des Studienzeitraums bedarf etc.</p> <p data-bbox="708 725 1410 837">E 21. Unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck >180 mmHg oder diastolischer Blutdruck >95 mmHg) bei der Screening-Visite</p> <p data-bbox="708 851 1410 1361">E 22. Laborerkenntnisse bei der Screening-Visite:</p> <ul data-bbox="788 891 1410 1361" 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 data-bbox="708 1375 1410 1832">E 23. Patienten die vom Prüfarzt oder einem nachrangigen Untersuchenden aus jeglichen medizinischen, psychologischen, sozialen oder geographischen als ungeeignet für die Studie eingeschätzt wurden (z. B. Patienten, die unfähig waren, das Wesen, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen; Patienten, die unfähig waren, die Patienten-Studienunterlagen vollständig zu verstehen; Unfähigkeit, bestimmte Protokollvorgaben, wie etwa das Wahrnehmen angesetzter Visiten, zu erfüllen; Unfähigkeit oder Unwilligkeit Selbstinjektionen oder Blutzuckermessungen mit dem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Blutzuckermessgerät zuhause vorzunehmen; Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit von Arzneimitteln, die durch das Studienprotokoll nicht erlaubt waren etc.)</p> <p data-bbox="708 1845 1410 1984">E 24. 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>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Ausschlusskriterien mit Bezug zu den Hintergrundtherapien</i></p> <p>E 25. Vorgeschichte einer Hypersensitivität gegen Basalinsulin (insbesondere gegen Insulin glargin) oder gegen einen der Hilfsstoffe</p> <p>E 26. Jegliche Kontraindikation für Metformin entsprechend der lokalen Anwendungsbeschreibung wenn der Patient diese Behandlung bekam</p> <p><i>Ausschlusskriterien mit Bezug zum untersuchten Arzneimittel (Lixisenatid oder Insulin glulisin)</i></p> <p>E 27. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, errechnet nach der Cockcroft-und-Gault-Formel) oder Nierenerkrankung im Endstadium</p> <p>E 28. 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 29. Vorgeschichte von unerklärter Pankreatitis, Pankreatektomie, Magen-/gastrische Operation</p> <p>E 30. 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 31. Vorgeschichte einer Hypersensitivität gegen Insulin glulisin oder gegen einen der Hilfsstoffe</p> <p>E 32. Bekannte Vorgeschichte einer Hypersensitivität gegen Lixisenatid oder gegen einen der Hilfsstoffe</p> <p>E 33. Allergische Reaktion auf irgendeinen GLP-1-Rezeptoragonisten (z. B. Exenatid, Liraglutid etc.) in der Vergangenheit oder auf Metacresol</p> <p><i>Zusätzliche Ausschlusskriterien am Ende der Screening-Phase vor Randomisierung</i></p> <p>E 34. HbA1c bei Visite 7 (Woche -1) war <7 % oder >9 %</p> <p>E 35. Nüchternplasmaglukose (fasting plasma glucose, FPG), errechnet aus den Selbstmessungen der Woche (7 Tage) vor Visite 8 (Tag 1, Woche 0) war >140 mg/dl (7,8 mmol/l)</p> <p>E 36. Amylase und/oder Lipase >3x ULN bei Visite 7 (Woche -1)</p> <p>E 37. Patienten mit jeglichem UE, das nach Einschätzung des Prüfarztes den Einschluss in die offene randomisierte Behandlungsphase ausschloss</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	199 Zentren (randomisierte und behandelte Patienten in 180 Zentren) in 18 Ländern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Kanada, Chile, Tschechische Republik, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Ukraine, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA))
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Run-In-Phase</u></p> <p>Insulin glargin wurde in dieser Studie in allen Therapiearmen ab Beginn der Run-In-Phase (Visite 2; Woche -12) als Basalinsulin verabreicht. Patienten, die zuvor ein anderes Basalinsulin nahmen, wurden auf Insulin glargin umgestellt.</p> <p>Insulin glargin wurde von den Patienten selbst einmal täglich zum Frühstück oder Abendessen, je nach Vorliebe des Patienten oder des Prüfarztes, mit einem vorab befüllten Fertipgen (Lantus® SoloStar®) appliziert. Während der Run-In-Phase wurde die Insulin-glargin-Dosis so titriert, dass bei Vermeidung von Hypoglykämien ein selbst gemessener FPG zwischen 80 mg/dl (4,4 mmol/l) und 100 mg/dl (5,6 mmol/l) erreicht und aufrechterhalten werden konnte.</p> <p><u>Zu untersuchende Arzneimittel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lixisenatid (N = 298) Lixisenatid wurde von den Patienten selbst einmal täglich 30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück oder dem Abendessen mit einem vorab befüllten Fertipgen (Delta 14®) appliziert, je nachdem, welche Mahlzeit mit dem höchsten selbstgemessenen 2-Stunden-postprandialen-Plasmaglukose (2-Stunden-PPG) assoziiert war. Die initiale tägliche Dosis betrug 10 µg Lixisenatid q. d. Mit dieser Startdosis wurde die Behandlung für 2 Wochen konstant gehalten und dann mit einer Erhaltungsdosis von 20 µg q. d. fortgesetzt. 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 13 (Behandlungswoche 8) unternommen. Wenn die Dosis von 20 µg weiterhin unverträglich war, wurde die Behandlung mit einer Erhaltungsdosis von 10 µg fortgesetzt. - Insulin glulisin q. d. (N = 298) Insulin glulisin wurde von den Patienten selbst einmal täglich 15 Minuten vor dem Frühstück oder dem Abendessen mit einem vorab befüllten Fertipgen (Apidra® SoloStar®) appliziert, je nachdem, welche Mahlzeit mit dem höchsten selbstgemessenen 2-Stunden-PPG assoziiert war. Die initiale tägliche Dosis betrug 3–5 µg Insulin glulisin. Diese Dosis wurde anschließend so titriert, dass vor der nächsten Mahlzeit oder vor dem Schlafengehen (bei Applikation vor dem Abendessen) bei Vermeidung von Hypoglykämien ein selbst gemessener Blutzuckerwert >100 mg/dl (5,6 mmol/l) und ≤140 mg/dl (7,8 mmol/l) erreicht wurde. - Insulin glulisin t. i. d. (N =298^b) Insulin glulisin wurde von den Patienten selbst dreimal täglich 15 Minuten vor jeder Mahlzeit (Frühstück, Mittagessen, Abendessen) mit einem vorab befüllten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fertipgen (Apidra® SoloStar®) appliziert. Die initiale Dosis pro Injektion betrug 3–5 µg Insulin glulisin. Diese Dosis wurde anschließend so titriert, dass vor der nächsten Mahlzeit oder vor dem Schlafengehen (bei Applikation vor dem Abendessen) bei Vermeidung von Hypoglykämien ein selbst gemessener Blutzuckerwert >100 mg/dl (5,6 mmol/l) und ≤140 mg/dl (7,8 mmol/l) erreicht wurde.</p> <p><u>Begleitmedikation</u></p> <p>In den ersten 4 Wochen nach Beginn der randomisierten Phase der Studie sollte die in der Run-In-Phase eingestellte Insulin-glargin-Dosis konstant gehalten werden. Anschließend wurde die Dosis bei Bedarf so angepasst, dass ein selbst gemessener FPG zwischen 80 mg/dl (4,4 mmol/l) und 100 mg/dl (5,6 mmol/l) erreicht und aufrechterhalten werden konnte.</p> <p>Alle OAD außer Metformin, die vor der Studie eingenommen worden waren, wurden ab Visite 2 abgesetzt. Wenn es vor Studienbeginn eingenommen wurde, wurde Metformin (≥1500 mg oder maximal verträgliche Dosis) bei stabiler Dosis während der Studie weiter eingenommen, sofern keine spezifischen Sicherheitsbedenken bezüglich dieser Behandlung auftraten.</p> <p>In bestimmten Situationen wie z. B. bei einer akuten Erkrankung oder einem chirurgischen Eingriff war die kurzzeitige Anwendung von Insulin glulisin in der Lixisenatid-Gruppe bzw. mehr als eine Injektion von Insulin glulisin pro Tag im Insulin-glulisin-q.-d.-Arm für maximal 5 Tage erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Ziel der Studie:</u></p> <p>Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Lixisenatid gegenüber Insulin glulisin q. d. („Basal-Plus“-Regime) sowie Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Lixisenatid gegenüber Insulin glulisin t. i. d. (Basal-Bolus-Regime) hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Werts oder Nachweis der Überlegenheit von Lixisenatid gegenüber Insulin glulisin t. i. d. hinsichtlich der Senkung des Körpergewichts bei Patienten, die unter Basalinsulin + 1–3 OAD nicht ausreichend kontrolliert waren.</p> <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 26 - Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26 <p><u>Sekundäre Ziele der Studie:</u></p> <p>Untersuchung des Effekts von Lixisenatid gegenüber Insulin glulisin q. d. („Basal-Plus“-Regime) sowie gegenüber Insulin glulisin t. i. d. (Basal-Bolus-Regime) auf weitere Wirksamkeitsparameter</p> <p>Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungen</p> <p>Untersuchung des Effekts der Behandlung auf patientenberichtete Ergebnisparameter</p> <p>Untersuchung des Verbrauchs von Ressourcen des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesundheitssystem einschließlich Krankenhausaufenthalt, Notaufnahmebesuchen aufgrund von Hypoglykämien und anderen diabetesbedingten Ursachen, zusätzliche ungeplante Visiten, Maßnahmen zur Patientenschulung, Verbrauch von Lanzetten und Teststreifen</p> <p>Untersuchung des kardiovaskulären Risikos anhand des Biomarkers B-Typ natriuretisches Peptid (BNP)</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten, die in Woche 26 einen HbA1c $\leq 6,5$ % erreichen - Anteil der Patienten, die in Woche 26 einen HbA1c < 7 % erreichen - Änderung des FPG von Baseline bis Woche 26 - Änderung in der 2-Stunden-PPG und Anstieg der Plasmaglukose bei standardisierter Testmahlzeit von Baseline bis Woche 26 - Änderung im 7-Punkte-SMPG-Profil von Baseline bis Woche 26 - Tägliche Insulin-Dosis - Anteil der Patienten, die in Woche 26 ohne Zunahme des Körpergewichts einen HbA1c < 7 % erreichen - Anteil der Patienten, die in Woche 26 ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien in der 26-wöchigen offenen Behandlungsphase einen HbA1c < 7 % erreichen - Anteil der Patienten, die in Woche 26 ohne Zunahme des Körpergewichts und ohne dokumentierte symptomatische Hypoglykämien in der 26-wöchigen offenen Behandlungsphase einen HbA1c < 7 % erreichen <p>Sicherheitszielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte (Plasmaglukose < 60 mg/dl) symptomatische Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien - Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE, Vitalwerte, Sicherheitslaborwerte <p>Patientenberichtete Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) - Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQoL-Lite)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab zwei Amendments zum Studienprotokoll am 20.11.2012 und 04.09.2013. In beiden Amendments ergaben sich keine wesentlichen Änderungen der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geplante Fallzahl stellte sicher, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei einer Power von 94 % die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls für die adjustierte mittlere Differenz der Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 26 zwischen dem Lixisenatid- und dem Insulin-glulisin-q.-d.-Arm 0,4 % nicht überschritt, wobei eine Standardabweichung von 1,2 %, eine wahre Differenz der HbA1c-Änderung zwischen den Gruppen von 0 % und eine Abbruchquote von 20 % angenommen wurden

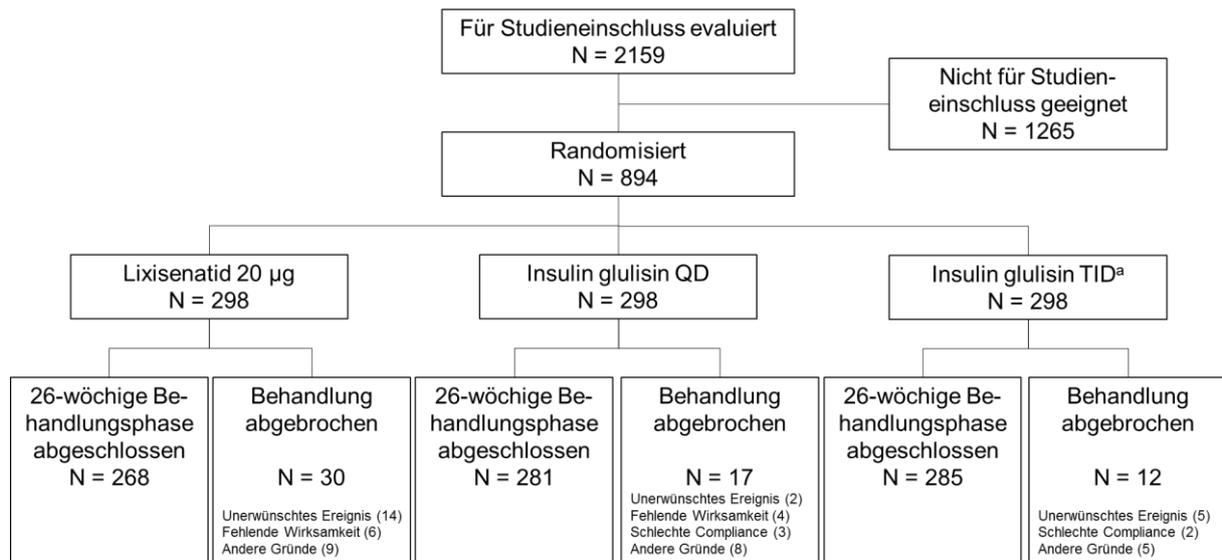
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - bei einer Power von 90 % die obere Grenze des zweiseitigen 97,5 %-Konfidenzintervalls für die adjustierte mittlere Differenz der Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 26 zwischen dem Lixisenatid- und dem Insulin-glulisin-t.-i.-d.-Arm 0,4 % nicht überschritt, wobei eine Standardabweichung von 1,2 %, eine wahre Differenz der HbA1c-Änderung zwischen den Gruppen von 0 % und eine Abbruchquote von 20 % angenommen wurden - eine Power von mindestens 90 % vorlag, um eine Differenz der Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26 zwischen dem Lixisenatid- und dem Insulin-glulisin-t.-i.-d.-Arm von 1 kg festzustellen, wobei eine Standardabweichung von 2,75 kg bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % angenommen wurde <p>Auf Grundlage dieser Annahmen wurden 285 Patienten je Behandlungsarm 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 1:1:1 und war stratifiziert nach HbA1c-Wert zu Visite 7 (Woche -1; <8 %; ≥8 %) und Nutzung von Metformin bei 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 wurden jedem Patienten vom IVRS/IWRS mehrere Behandlungskits zugeteilt. Nachdem die Ergebnisse von Visite 7 (Woche -1) geprüft worden waren, wurde in Visite 8 (Tag 1) das IVRS/IWRS angerufen, um das erste Behandlungskit zuzuteilen. Danach wurde das IVRS/IWRS jedes Mal angerufen, wenn die Zuteilung eines neuen Behandlungskits notwendig war.
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 vom Sponsor erstellt und an das IVRS/IWRS übermittelt. 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	Da es sich um eine offene Studie handelte, waren weder Patienten noch Ärzte verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
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 durch das IVRS/IWRS registriert worden waren und denen durch das IVRS/IWRS ein Behandlungskit zugeteilt worden war. <p>Modified Intent-to-Treat-(mITT)-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines der untersuchten Arzneimittels erhalten hatten und 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><u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u></p> <p>Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 26 und Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte mittels eines ANCOVA-Modells mit Behandlung (Lixisenatid, Insulin glulisin q. d., Insulin glulisin t. i. d.), HbA1c-Wert zu Visite 7 (Woche -1; <8 %; ≥8 %), Nutzung von Metformin bei Screening (ja; nein) und Land als fixierte Effekte mit den jeweiligen Baseline-Werten als Kovariaten. Innerhalb des Rahmens dieses ANCOVA-Modells wurde die Differenz der HbA1c-Änderungen zwischen Lixisenatid und Insulin glulisin q. d. sowie das entsprechende zweiseitige 95 % Konfidenzintervall geschätzt. Ebenso wurden die Differenzen der HbA1c-Änderung und der Änderung des Körpergewichts zwischen Lixisenatid und Insulin glulisin t. i. d. sowie das entsprechende zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (und das 97,5 %-Konfidenzintervall, wenn entweder der primäre Endpunkt 2a oder der primäre Endpunkt 2b nicht erreicht wurden) geschätzt. - Die ko-primäre Hypothese 1 (Nicht-Unterlegenheit von Lixisenatid gegenüber Insulin glulisin q. d. hinsichtlich HbA1c-Änderung von Baseline bis Woche 26) wurde anhand der oberen Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls geprüft. Wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls kleiner war als 0,4 %, wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nicht-Unterlegenheit angenommen.</p> <p>Wenn Nicht-Unterlegenheit vorlag, sollte auf Überlegenheit hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline bis Woche 26 getestet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die beiden Vergleiche der ko-primären Hypothese 2 (2a: Nicht-Unterlegenheit von Lixisenatid gegenüber Insulin glulisin t. i. d. hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline bis Woche 26; 2b: Überlegenheit von Lixisenatid gegenüber Insulin glulisin t. i. d. hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26) wurde mittels der Hochberg-Prozedur bei einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ geprüft, um den Typ-I-Fehler zu kontrollieren. Die Hochberg-Prozedur funktionierte wie folgt: Wenn sowohl Endpunkt 2a als auch Endpunkt 2b bei $\alpha = 0,025$ (einseitig) erreicht wurden, so wurde auch Endpunkt 2 mit einem $\alpha = 0,025$ (einseitig) erreicht. Wurde nur einer der beiden Endpunkte 2a und 2b erreicht, so sollte dieser Endpunkt mit $\alpha = 0,0125$ (einseitig) getestet werden. Endpunkt 2a wurde anhand der oberen Grenze des zweiseitigen 95 %-(bzw. 97,5 %-)Konfidenzintervalls geprüft. Wenn die obere Grenze des 95 %-(bzw. 97,5 %-)Konfidenzintervalls kleiner war als 0,4 %, wurde Nicht-Unterlegenheit bei einem einseitigen $\alpha = 0,025$ (bzw. $\alpha = 0,0125$) angenommen. Die Überlegenheit hinsichtlich Endpunkt 2b wurde geprüft, indem der p-Wert mit dem einseitigen $\alpha = 0,025$ (bzw. $\alpha = 0,0125$) verglichen wurde. <p>Wenn Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Endpunkt 2a vorlag, sollte auf Überlegenheit hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline bis Woche 26 getestet werden.</p> <p>Sicherheitszielkriterien inklusive Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Sicherheitsanalysen waren deskriptiv, es wurden keine statistischen Tests angewendet - Der Schwerpunkt der Auswertung der unerwünschten Ereignisse (inklusive Hypoglykämien) lag auf der Analyse der unerwünschten Ereignisse während der randomisierten Behandlungsphase (<i>treatment emergent adverse events</i>; TEAE) <p>Patientenberichtete Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderungen des IWQoL-Lite-Gesamtwerts und der Werte der 5 Domänen des IWQoL-Lite von Baseline bis Woche 26 wurden mittels eines ähnlichen ANCOVA-Modells wie die primären Endpunkte analysiert - Änderungen des Werte der 4 Domänen des TSQM von Baseline bis Woche 26 wurden mittels eines ähnlichen ANCOVA-Modells wie die primären Endpunkte analysiert, jedoch ohne die Baseline-Kovariate
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für die primären Endpunkte waren folgende deskriptive Subgruppenanalysen a priori geplant und wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<50; 50 – 65; ≥65) - Geschlecht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 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 von Metformin (ja; nein) - Dauer des Diabetes bei Screening (<10 Jahre; ≥10 Jahre) - Baseline-Kategorie der Insulin-glargin-Dosis (< 45 U; ≥45 U) - Dauer der Basalinsulinbehandlung bei Screening (<3 Jahre; ≥3 Jahre)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Lixisenatid: N = 298 Insulin glulisin q. d.: N = 298 Insulin glulisin t. i. d.: N = 298 b) Lixisenatid: N = 298 Insulin glulisin q. d.: N = 298 Insulin glulisin t. i. d.: N = 297 c) Lixisenatid: N = 297 Insulin glulisin q. d.: N = 298 Insulin glulisin t. i. d.: N = 295
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: 08.01.2013 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 03.12.2014 Behandlungsdauer 26 Wochen Nachbeobachtungszeit 3 Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010. b: ein Patient wurde in den Arm Insulin Glulisin t. i. d. 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 Insulin-glulisin-TID-Gruppe randomisiert, erhielt jedoch keine Studienmedikation.

Abbildung 4-11: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626)

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LixiLan-L (EFC12405)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war es, die Überlegenheit der Fixed Ratio Combination (FRC) aus Lixisenatid und Insulin glargin gegenüber Insulin glargin allein hinsichtlich der HbA1c-Änderung von Baseline zu Woche 30 zu zeigen.
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 Insulin glargin allein bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Diabetes unter einer Vorbehandlung mit Basalinsulin allein oder Basalinsulin in Kombination mit 1 – 2 oralen Antidiabetika (OAD) nicht ausreichend kontrolliert war.</p> <p><u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung von 736 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach HbA1c-Wert (< 8 %; ≥ 8 %) bei Baseline (Woche -1) und Anwendung von Metformin bei Screening (ja; nein).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsgruppe (N = 367): FRC (q. d., Verhältnis Insulin glargin:Lixisenatid 2 U:1 µg oder 3 U:1 µg, siehe Item 5) - Vergleichsgruppe (N = 369) Insulin glargin (10 – 60 U q. d.) <p><u>Dauer der Behandlung:</u> Nach 6-wöchiger Run-In-Phase 30 Wochen randomisierte Behandlungsphase.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab ein Amendment zum Studienprotokoll am 03.07.2014. Dabei ergaben sich folgende wesentliche Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschränkung und Klarstellung von Ausschlusskriterium E 07, sodass nur diejenigen Patienten ausgeschlossen wurden, die innerhalb eines Jahres vor Screening andere Insulinprodukte als Basalinsulin erhalten hatten - 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 worden war.</p> <p>I 02. Patienten, die für mindestens 6 Monate vor der Screening-Visite mit Basalinsulin behandelt worden waren.</p> <p>I 03. Patienten, die für mindestens 3 Monate vor der Screening-Visite mit einem stabilen Basalinsulin-Regime (d. h. Insulintyp und Zeitpunkt/Häufigkeit der Injektion) behandelt worden waren.</p> <p>I 04. Stabile tägliche Gesamtdosis Basalinsulin ($\pm 20\%$) zwischen 15 und 40 U/Tag für mindestens 2 Monate vor der Screening-Visite.</p> <p>I 05. Für Patienten, die Basalinsulin in Kombination mit 1 oder 2 OAD erhielten: Stabile OAD-Dosis/-Dosen für 3 Monate vor der Screening-Visite. Die OAD konnten 1 – 2 der folgenden Wirkstoffe sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein Metformin (≥ 1500 mg/Tag oder maximale verträgliche Dosis) - Ein Sulfonylharnstoff - Ein Glinid - Ein DPP-4-Inhibitor oder - Ein SGLT-2-Inhibitor <p>I 06. Nüchternplasmaglukose (<i>fasting plasma glucose</i>, FPG) ≤ 180 mg/dl (10,0 mmol/l) bei der Screening-Visite für Patienten, die Basalinsulin in Kombination mit 2 OAD oder in Kombination mit 1 OAD außer Metformin erhielten; FPG ≤ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) bei der Screening-Visite für Patienten, die Basalinsulin allein oder Basalinsulin in Kombination mit Metformin erhielten</p> <p>I 07. Unterschriebene Einverständniserklärung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>E 01. Minderjährig bei Screening-Visite</p> <p>E 02. Bei Screening-Visite HbA1c $< 7,5\%$ oder $> 10\%$</p> <p>E 03. Bei Screening-Visite Body-Mass-Index (BMI) ≤ 20 or > 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 Screening-Visite</p> <p>E 06. Nutzung von anderen OAD als den in den Einschlusskriterien genannten innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening</p> <p>E 07. Vorherige Nutzung von Insulin außer Basalinsulin, z. B. prandiales oder Premix-Insulin, innerhalb von 1 Jahr vor der Screening-Visite (kurzzeitige Behandlung (≤ 10 Tage))</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgrund von vorübergehender Krankheit war erlaubt)</p> <p>Hinweis: Geändert mit Protokolländerung 1 (03.07.2014) um den Ausschluss auf diejenigen Patienten zu beschränken, die Insulinprodukte außer Basalinsulin innerhalb von 1 Jahr vor der Screening-Visite benutzt hatten und um die Dauer der kurzzeitigen Behandlung zu erläutern)</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, Rezept für 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 etc.) - Unfähigkeit, bestimmte Protokoll-Anforderungen zu erfüllen (z. B. geplante Visiten, Patienten, die nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in der Lage sind, die Patientendokumente der Studie vollständig zu verstehen und auszufüllen etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <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>E 22. Kontraindikation für Insulin glargin entsprechend der lokalen Anwendungsbeschreibung. Vorgeschichte von Hypersensitivität für Insulin glargin oder einen der Arzneimittelträgerstoffe</p> <p><i>Ausschlusskriterien mit Bezug zum untersuchten Arzneimittel (fixed ratio combination)</i></p> <p>E 23. Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>E 24. Gebärfähige Frauen, die keine hochwirksame Verhütungsmethode einsetzten und/oder die nicht in der Lage oder nicht Willens waren, einen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangerschaftstest durchführen zu lassen</p> <p>E 25. 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 26. 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 27. 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 28. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min oder eine Nierenkrankheit im Endstadium für Patienten, die nicht mit Metformin behandelt wurden</p> <p>E 29. 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 30. Nutzung von SU, Glinid, SGLT-2-Inhibitor oder DPP-4-Inhibitor nach Beginn der Run-In-Phase (ab Visite 2)</p> <p>E 31. HbA1c in Woche -1: <7 % und >10 %</p> <p>E 32. Mittlere selbstgemessene FPG >140 mg/dl (7,8 mmol/l), errechnet aus den Selbstmessungen der 7 Tage vor Randomisierung</p> <p>E 33. Durchschnittliche tägliche Insulin-glargin-Dosis <20 U oder >50 U, berechnet an den letzten 3 Tagen vor Randomisierung</p> <p>E 34. Amylase und/oder Lipase >3x ULN bei Visite 5 (Woche -1)</p> <p>E 35. 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>236 Zentren (randomisierte und behandelte Patienten in 187 Zentren) in 18 Ländern</p> <p>(Australien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Ungarn, Litauen, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Schweden, Ukraine, Vereinigte Staaten von Amerika (USA))</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und	<p><u>Run-In-Phase</u></p> <p>Insulin glargin war ab Beginn der Run-In-Phase das einzige erlaubte Basalinsulin. Insulin glargin wurde von den Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Administration etc.	<p>selbst einmal täglich zu einer beliebigen Tageszeit, aber jeden Tag ungefähr zu derselben Tageszeit, mit einem vorab befüllten SoloStar[®]-Fertigpen appliziert. In der Run-In-Phase wurde die tägliche Insulin-glargin-Dosis so angepasst, dass eine verbesserte FPG-Kontrolle erzielt und in den 7 Tagen vor Randomisierung, bei Vermeidung von Hypoglykämien, ein mittlerer FPG von mindestens ≤ 140 mg/dl erreicht wurde.</p> <p><u>Zu untersuchende Arzneimittel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (N = 367) Anwendung mittels eines von 2 vorab befüllten SoloStar[®]-Fertigpens mit 2 unterschiedlichen, im Wirkstoffverhältnis festgesetzten Dosierungsoptionen: <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 betrug entweder 20 U Insulin glargin/10 μg Lixisenatid mit Pen A oder 30 U Insulin glargin/10 μg Lixisenatid mit Pen B, je nachdem, wie hoch die benötigte Insulin-glargin-Dosis am Tag vor der Randomisierung war (<30 U: FRC-Startdosis 20 U/10 μg; ≥ 30 U: FRC-Startdosis 30 U/10 μg). Diese Dosis wurde während der ersten 2 Wochen 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 unter 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> - Insulin glargin (N = 369) Zu Beginn der randomisierten Behandlungsphase wurde dieselbe tägliche Dosis Insulin glargin verabreicht, die in der Run-In-Phase festgelegt worden war. Der Zeitpunkt der Injektion blieb derselbe wie in der Run-In-Phase. Anschließend wurde die Dosis so titriert, dass, bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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><u>Begleitmedikation</u> Alle OAD außer Metformin, die vor der Studie eingenommen worden waren, wurden ab Visite 2 abgesetzt. Wenn es vor Studienbeginn eingenommen wurde, wurde Metformin (≥ 1500 mg oder maximal verträgliche Dosis) bei stabiler Dosis während der Studie weiter eingenommen sofern keine spezifischen Sicherheitsbedenken bezüglich dieser Behandlung auftraten. Andere den Blutzucker senkende Arzneimittel waren während der Studie nicht erlaubt.</p> <p><u>Rescue Therapy</u> Falls alle selbstgemessenen FPG-Werte an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oberhalb der für 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"> - 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 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"> - Der Therapie wurde ein kurzwirksames Insulin (Insulin glulisin) hinzugefügt. Dieses wurde mit einer täglichen Anwendung vor der Hauptmahlzeit des Tages begonnen. Es waren keine anderen oralen oder injizierbaren Antidiabetika als <i>Rescue Therapy</i> erlaubt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Ziel der Studie:</u> Nachweis der Überlegenheit 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> Untersuchung des Effekts der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber Insulin glargin allein auf weitere Wirksamkeitsparameter Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Untersuchung der Bildung von anti-Lixisenatid- und/oder anti-Insulin-glargin-Antikörpern</p> <p>Pharmakokinetische Untersuchung der Lixisenatid-Plasmakonzentration (FRC-Gruppe)</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 - Anteil der Patienten, die in der 30-wöchigen offenen Behandlungsphase <i>Rescue Medication</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 monitoriert 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsphase in Woche 30 (FRC-Gruppe)</p> <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 Life-Lite (IWQoL-Lite) an Baseline und Woche 30
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Amendment zum Studienprotokoll vom 03.07.2014 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>
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 mittlere Differenz von 0,4 % zwischen der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber Insulin glargin allein - Ein t-Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % mit einer Power von mindestens 95 % <p>Auf Grundlage dieser Annahmen wurden 350 Patienten je Behandlungsgruppe 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 1:1 und war stratifiziert nach HbA1c-Wert zu Visite 5 (Woche -1; <8 %; ≥8 %) und nach Nutzung von Metformin bei 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	Nach der Run-In-Phase wurde jedem Patienten zentral vom IVRS/IWRS eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gewährleistet war	
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 Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
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/IWRS 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. Randomisierte Patienten, bei denen unklar war, ob sie die zugeteilte Behandlung erhalten hatten, wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert worden waren. <p>Pharmakokinetische Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine valide Plasmamessung von Lixisenatid aufwiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<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"> - Berechnung 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 primäre Hypothese der Überlegenheit der FRC gegenüber Lixisenatid allein wurde mit einem 2-seitigen statistischen Test zu einem α-Niveau von 0,05 getestet. <p>Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 30:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung der adjustierten mittleren Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 30 sowie der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen inklusive 95 % Konfidenzintervall mittels desselben MMRM wie beim primären Endpunkt - 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"> - Berechnung 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)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Body-Mass-Index an Baseline (<30 kg/m²; ≥30 kg/m²) - HbA1c an Baseline (<8 %; ≥8 %) - Nutzung von Metformin bei Screening (ja; nein) - Anzahl von genutzten OAD bei Screening (Nutzung von keinem OAD, Nutzung von 1 OAD, Nutzung von 2 OAD) - 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 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)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) FRC: N = 367 Insulin glargin: N = 369 b) FRC: N = 365 Insulin glargin: N = 365 c) FRC: N = 366 Insulin glargin: N = 365
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: 27.01.2014 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 09.07.2015 Behandlungsdauer 30 Wochen Nachbeobachtungszeit 3 Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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

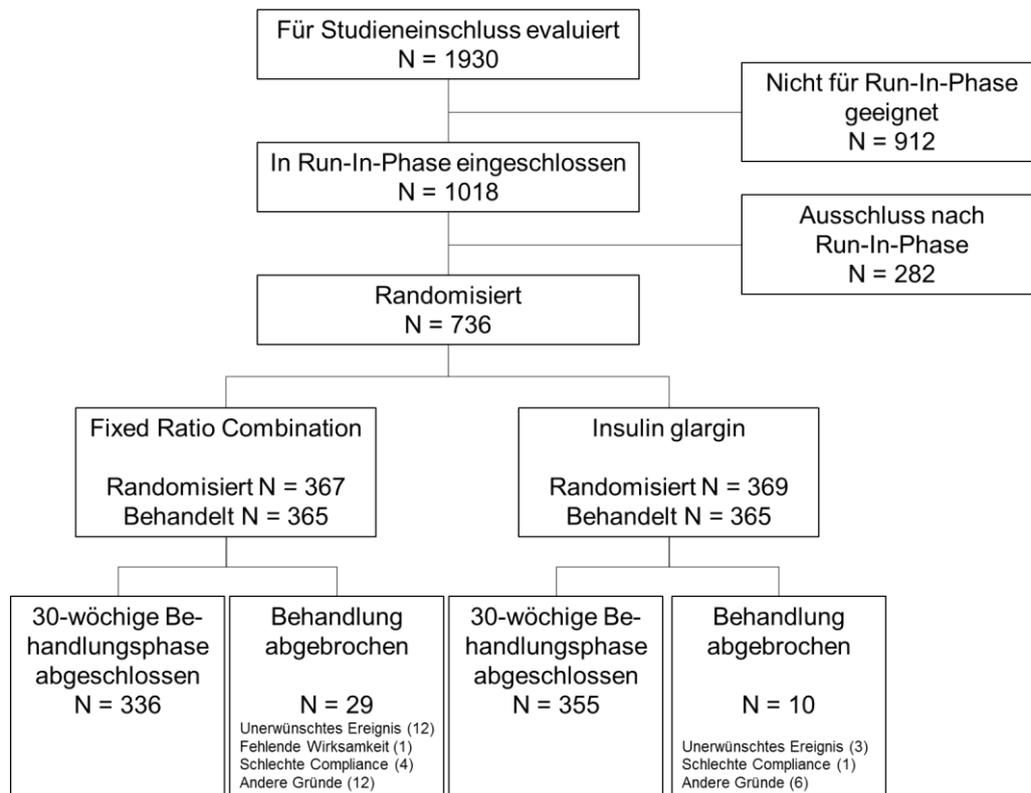


Abbildung 4-12: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie LixiLan-L (EFC12405)

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 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626)

Studie: GetGoal-Duo 2 (EFC12626)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
sanofi-aventis groupe (2015): EFC12626 (GetGoal-Duo 2) 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 GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 1:1:1 und war stratifiziert nach Baseline HbA1c-Wert (< 8 %; ≥ 8 %) und Nutzung von Metformin 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:

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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:

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral in einem stratifizierten Verfahren erstellt. Mit Hilfe eines IVRS/TWRS 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: Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 bestimmbareren 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 26

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 der Studienmedikation erhalten hatten und 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: 894 Patienten; mITT-Population: 890 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 26**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

GetGoal-Duo 2(EFC12626) 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 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und 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: 894 Patienten; mITT-Population: 890 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 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: Mittlere Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts von Baseline bis Woche 26

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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 der Studienmedikation erhalten hatten und 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: 894 Patienten; mITT-Population: 890 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:

GetGoal-Duo 2(EFC12626) 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 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

GetGoal-Duo 2(EFC12626) 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 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

GetGoal-Duo 2(EFC12626) 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:

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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:

GetGoal-Duo 2 (EFC12626) 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.

Tabelle 4-139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LixiLan-L (EFC12405)

Studie: LixiLan-L (EFC12405)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
sanofi-aventis groupe (2015): EFC12405 (LixiLan-L) 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-L (EFC12405) war 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 mit Hilfe eines Interactive-Voice/Web-Response-Systems (IVRS/IWRS).

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 Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines Interactive-Voice/Web-Response-Systems (IVRS/IWRS).

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-L (EFC12405) war eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) war 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 weitere, das Studienergebnis verzerrende Aspekte.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) war eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral mit Hilfe eines IVRS/IWRS vorgenommen, wodurch sowohl eine adäquate Umsetzung der Randomisierung als auch deren Verdeckung 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 und im Speziellen für die objektiv beurteilbaren Endpunkte als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) 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 bestimmbar 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) war eine offene Studie.

6. 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: 736 Patienten; mITT-Population: 731 Patienten).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

8. 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**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) war eine offene Studie.

6. 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: 736 Patienten; mITT-Population: 731 Patienten).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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 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: Mittlere Änderung des EQ-5D-3S (VAS) von Baseline bis Woche 30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) 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: 736 Patienten; mITT-Population: 731 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 TRIM-D-Gesamtwerts von Baseline bis Woche 30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) 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: 736 Patienten; mITT-Population: 731 Patienten).

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren 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**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) war eine offene Studie.

6. 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: 736 Patienten; mITT-Population: 731 Patienten).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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 bestimmbaren 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) war eine offene Studie.

6. 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).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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 bestimmbaren 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) war eine offene Studie.

6. 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).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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-L (EFC12405) 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 bestimmbaren 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) war eine offene Studie.

6. 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).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LixiLan-L (EFC12405) war eine offene Studie.

6. 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).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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:
