Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lixisenatid (Lyxumia®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.03.2013

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 6
Abbildungsverzeichnis 18
Abkürzungsverzeichnis 21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 24
4.2 Methodik 34
4.2.1 Fragestellung 34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 35
4.2.3 Informationsbeschaffung 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 47
4.2.5.3 Meta-Analysen 49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 89
4.3.1.3.1 Bestätigte, symptomatische Hypoglykämien – RCTs 93
4.3.1.3.2 Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien – RCT 103
4.3.1.3.3 Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) – RCTs 113
4.3.1.3.4 Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (zur Baseline) – RCTs 125
4.3.1.3.5 HbA1c (Veränderung zur Baseline) – RCT 133
4.3.1.3.6 Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 % – RCTs 143

4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse (TEAE) – RCTs 152
4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Studienabbruch führten – RCTs 162
4.3.1.3.9 Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE) – RCTs 173
4.3.1.3.10 Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE) – RCTs 184
4.3.1.3.11 Unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Tod führten – RCTs 193
4.3.1.3.12 Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL (Veränderung zur Baseline)– RCTs 203
4.3.1.3.13 Gesamtmortalität – RCTs 207
4.3.1.3.14 Subgruppenanalyse Teilanwendungsgebiet 7 (Lixisenatid in Kombination mit Metformin) Patienten BMI > 30 kg/m^2 – RCTs 214
4.3.1.3.15 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 221
4.3.2 Weitere Unterlagen 222
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 222
4.3.2.2 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 1a (Lixisenatid in Kombination mit Metformin) 224
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 1a 224
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 224
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 230
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 233
4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 1a 233
4.3.2.2.2 Charakteristika der Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 1a 235
4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 235
4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 244
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen des Teilanwendungsgebietes 1a 247
4.3.2.2.3.1 Symptomatische Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCTs 248
4.3.2.2.3.2 Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCTs 254
4.3.2.2.3.3 HbA1c (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCTs 261
4.3.2.2.3.4 Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs 268
4.3.2.2.3.5 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs 275
4.3.2.2.3.6 Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs 280
4.3.2.2.3.7 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 284
4.3.2.3 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 1b (Lixisenatid in Kombination mit Metformin bei vorliegender Kontraindikation für Sulfonylharnstoff) 285
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 1b 285
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 285

4.3.2.4 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 2a (Lixisenatid in Kombination mit Sulfonylharnstoff) 292
4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 2a 292
4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 292
4.3.2.5 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 2b (Lixisenatid in Kombination mit Sulfonylharnstoff bei vorliegender Kontraindikation für Metformin) 299
4.3.2.5.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 2b 299
4.3.2.5.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 299
4.3.2.6 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 3 (Lixisenatid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) 306
4.3.2.6.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3 306
4.3.2.6.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 306
4.3.2.6.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 312
4.3.2.6.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 315
4.3.2.6.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3 316
4.3.2.6.2 Charakteristika der Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3 319
4.3.2.6.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 319
4.3.2.6.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 336
4.3.2.6.3 Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3 339
4.3.2.6.3.1 HbA1c (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCT 340
4.3.2.6.3.2 Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCT 349
4.3.2.6.3.3 Bestätigte symptomatische Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT 357
4.3.2.6.3.4 Hypoglykämien (jedwede) – indirekte Vergleiche aus RCT 364
4.3.2.6.3.5 Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT 371
4.3.2.6.3.6 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 379
4.3.2.7 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 4 (Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin) 380
4.3.2.7.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 4 380
4.3.2.7.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 380
4.3.2.8 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 5 (Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und Metformin) 387
4.3.2.8.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebiets 5 387
4.3.2.8.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 387
4.3.2.8.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 394
4.3.2.8.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 395

4.3.2.8.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 5 396
4.3.2.8.2 Charakteristika der Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 5 397
4.3.2.8.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 398
4.3.2.8.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 411
4.3.2.8.3 Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 5 413
4.3.2.8.3.1 Hypoglykämien (jedwede) – indirekte Vergleiche aus RCT 414
4.3.2.8.3.2 Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCTs 421
4.3.2.8.3.3 HbA1c (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCTs 428
4.3.2.8.3.4 Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs 436
4.3.2.8.3.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs 442
4.3.2.9 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 448
4.3.2.10 Nicht randomisierte vergleichende Studien 449
4.3.2.10.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 449
4.3.2.10.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 449
4.3.2.10.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 450
4.3.2.10.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 450
4.3.2.10.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 451
4.3.2.11 Weitere Untersuchungen 451
4.3.2.11.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 452
4.3.2.11.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 452
4.3.2.11.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 452
4.3.2.11.3.1 Teilanwendungsgebiet 3 – weitere Untersuchungen 452
4.3.2.11.3.2 Teilanwendungsgebiet 5 – weitere Untersuchungen 456
4.3.2.11.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 460
4.3.2.12 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 460
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 463
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 463
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 463
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 470
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 471
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 472
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 472
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 472
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 472

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 473
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 475
4.7 Referenzliste 478
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 485
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 501
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund 507
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien 511
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien 512
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 513
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 652

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien zur Zusatznutzenbewertung von Lixisenatid 25
Tabelle 4-2: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und deren Verwendung zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen 26
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs zur Nutzen- und Zusatznutzenbewertung 27
Tabelle 4-4: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien zur Zusatznutzenbewertung von Lixisenatid 34
Tabelle 4-5: Vergleichstherapien zur Zusatznutzenbewertung von Lixisenatid 36
Tabelle 4-6: Endpunkte der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung 37
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs zur Nutzen- und Zusatznutzenbewertung 38
Tabelle 4-8: Endpunkte der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung 48
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-13: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und deren Verwendung zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen 69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-19: Im Dossier berichtete patientenrelevante Endpunkte der eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Nutzendarstellung 90
Tabelle 4-20: Im Dossier berichtete patientenrelevante Endpunkte der eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Zusatznutzendarstellung in indirekten Vergleichen 92

Tabelle 4-21: Operationalisierung von bestätigte, symptomatische Hypoglykämien.....93
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....95
Tabelle 4-23: Ergebnisse für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....98
Tabelle 4-24: Operationalisierung von bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämie.....104
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....106
Tabelle 4-26: Ergebnisse für bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....109
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) 113
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....117
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (zur Baseline) 125
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (zur Baseline) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....126
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (von Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....128
Tabelle 4-33: Operationalisierung von HbA1c (Veränderung zur Baseline) 133
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c (Veränderung zur Baseline) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....134
Tabelle 4-35: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....136
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 %.....143
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 % in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 % aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....146
Tabelle 4-39: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....152
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (TEAE) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....156
Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (TEAE) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....158
Tabelle 4-42: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (TEAEs), die zum Studienabbruch führten.....163

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-45: Operationalisierung von schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE) 174
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-47: Ergebnisse für schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-48: Operationalisierung von unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE) 184
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185
Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Tod führten 194
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Tod führten in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL 203
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Gesamtmortalität 208
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Mortalität der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-62: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Anteil Patienten mit HbA1c < 7 % der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung von Baseline) der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (von Baseline) der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..218

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....218

Tabelle 4-69: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Tabelle 4-70: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien (jedwede) der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....219

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....219

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..220

Tabelle 4-73: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....220

Tabelle 4-74: Indirekte Vergleiche von Lixisenatid und den entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien.....222

Tabelle 4-75: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....225

Tabelle 4-76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die generell nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228

Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzen¬bewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche.....229

Tabelle 4-78: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 1a.....234

Tabelle 4-79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich des Teilanwendunggebietes 1 235

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Interventionen – RCTs mit dem zu bewertenden und dem zu vergleichenden Arzneimitteln.....239

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel.....241

Tabelle 4-82: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zu vergleichenden Arzneimittel.....244

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs für indirekte Vergleiche 247

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu symptomatische Hypoglykämien herangezogen wurden 248

Tabelle 4-85: Operationalisierung von symptomatische Hypoglykämien 249

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische Hypoglykämien in RCTs für indirekte Vergleiche 250
Tabelle 4-87: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien aus RCTs für indirekte Vergleiche 251
Tabelle 4-88: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien aus RCTs für indirekte Vergleiche 252
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden 254
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Körpergewicht [kg] (Veränderung zur Baseline) 255
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht [kg] (Veränderung zur Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche 256
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Körpergewicht [kg] (Veränderung zu Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche 257
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Körpergewicht [kg] (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche 259
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden 261
Tabelle 4-95: Operationalisierung von HbA1c (Veränderung zur Baseline) 262
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c (Veränderung zur Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche 263
Tabelle 4-97: Ergebnisse für HbA1c [%] (Veränderung zur Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche 264
Tabelle 4-98: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche 265
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse herangezogen wurden 268
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse 269
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche 271
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Studienabbrüche, auf Grund unerwünschter Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 272
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 273
Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu unerwünschte Ereignisse herangezogen wurden 275
Tabelle 4-105: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse 276
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche 277

Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 277
Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 278
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse herangezogen wurden .. 280
Tabelle 4-110: Operationalisierung von schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse 281
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche 282
Tabelle 4-112: Ergebnisse für schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 283
Tabelle 4-113: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 283
Tabelle 4-114: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 286
Tabelle 4-115: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289
Tabelle 4-116: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 290
Tabelle 4-117: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293
Tabelle 4-118: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296
Tabelle 4-119: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 297
Tabelle 4-120: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 300
Tabelle 4-121: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 303
Tabelle 4-122: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 304
Tabelle 4-123: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 307
Tabelle 4-124: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 310
Tabelle 4-125: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 311

Tabelle 4-126: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCTs mit der Vergleichstherapie (bzw. Brückenkomparatoren) für den indirekten Vergleich 316
Tabelle 4-127: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3 317
Tabelle 4-128: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3....320
Tabelle 4-129: Charakterisierung der Interventionen – RCTs mit dem zu bewertenden und dem zu vergleichenden Arzneimitteln....326
Tabelle 4-130: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel....331
Tabelle 4-131: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zu vergleichenden Arzneimittel....336
Tabelle 4-132: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche....339
Tabelle 4-133: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden....340
Tabelle 4-134: Operationalisierung von HbA1c (Veränderung zur Baseline) 341
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c (Veränderung zur Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche....342
Tabelle 4-136: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche....343
Tabelle 4-137: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche....345
Tabelle 4-138: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden 349
Tabelle 4-139: Operationalisierung von Körpergewicht (Veränderung von Baseline)....350
Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht (Veränderung von Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche 351
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung von Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche....352
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche 354
Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen wurden 357
Tabelle 4-144: Operationalisierung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien....358
Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte symptomatische Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche....359
Tabelle 4-146: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche....360

Tabelle 4-147: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche 361
Tabelle 4-148: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Hypoglykämien (jedwede)herangezogen wurden....364
Tabelle 4-149: Operationalisierung von Hypoglykämien (jedwede) 365
Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (jedwede) in RCT für indirekte Vergleiche 366
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Hypoglykämien (jedwede) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche 367
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Hypoglykämien (jedwede) aus RCTs für indirekte Vergleiche 369
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse herangezogen wurden 371
Tabelle 4-154: Operationalisierung von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse 372
Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 373
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche 374
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche 376
Tabelle 4-158: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....381
Tabelle 4-159: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 384
Tabelle 4-160: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche....385
Tabelle 4-161: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....388
Tabelle 4-162: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 391
Tabelle 4-163: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzen¬bewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche....392
Tabelle 4-164: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich....396
Tabelle 4-165: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich 397

Tabelle 4-166: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 5 398
Tabelle 4-167: Charakterisierung der Interventionen – RCTs mit dem zu bewertenden und dem zu vergleichenden Arzneimitteln 403
Tabelle 4-168: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel 406
Tabelle 4-169: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zu vergleichenden Arzneimittel 411
Tabelle 4-170: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs für indirekte Vergleiche 413
Tabelle 4-171: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Hypoglykämien (jedwede) herangezogen wurden 414
Tabelle 4-172: Operationalisierung von Hypoglykämien (jedwede) 415
Tabelle 4-173: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (jedwede) in RCT für indirekte Vergleiche 416
Tabelle 4-174: Ergebnisse für Hypoglykämien (jedwede) aus RCTs für indirekte Vergleiche 417
Tabelle 4-175: Ergebnisse für Hypoglykämien (jedwede) aus RCTs für indirekte Vergleiche 418
Tabelle 4-176: Sensitivitätsanalyse für Hypoglykämien (jedwede) aus RCTs für indirekte Vergleiche 419
Tabelle 4-177: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden 421
Tabelle 4-178: Operationalisierung von Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) 422
Tabelle 4-179: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche 423
Tabelle 4-180: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche 424
Tabelle 4-181: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche 425
Tabelle 4-182: Sensitivitätsanalyse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche 426
Tabelle 4-183: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden 428
Tabelle 4-184: Operationalisierung von HbA1c (Veränderung zur Baseline) 429
Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c (Veränderung zur Baseline) in RCTs für indirekte Vergleiche 430
Tabelle 4-186: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus den einzelnen RCTs für indirekte Vergleiche 431

Tabelle 4-187: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche 432
Tabelle 4-188: Sensitivitätsanalyse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche 434
Tabelle 4-189: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse herangezogen wurden 436
Tabelle 4-190: Operationalisierung von Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse 437
Tabelle 4-191: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche 438
Tabelle 4-192: Ergebnisse für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 439
Tabelle 4-193: Ergebnisse für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 440
Tabelle 4-194: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse herangezogen wurden 442
Tabelle 4-195: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 443
Tabelle 4-196: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche 444
Tabelle 4-197: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 445
Tabelle 4-198: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche 446
Tabelle 4-199: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 450
Tabelle 4-200: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 450
Tabelle 4-201: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 451
Tabelle 4-202: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 455
Tabelle 4-203: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 470
Tabelle 4-204: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 471
Tabelle 4-205 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel 511
Tabelle 4-206 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel 512
Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-X (NCT00707031) 514

Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EFC10780 (NCT00976937) 524
Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-S (NCT00713830) 532
Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-L (NCT00715624) 544
Tabelle 4-211 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-M (NCT00712673) 553
Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) 562
Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-Duo1 (NCT00975286) 571
Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Derosa *et al.*, 2010 580
Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Derosa *et al.*, 2011 585
Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Arechavaleta *et al.*, 2010 590
Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Russel-Jones *et al.*, 2009 595
Tabelle 4-218 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Kendall *et al.*, 2005 601
Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Apovian *et al.*, 2010 607
Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Davies *et al.*, 2009 612
Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Heine *et al.*, 2005 617
Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Riddle *et al.*, 2003 623
Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robbins *et al.*, 2007 629
Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ligthelm *et al.*, 2011 634
Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rosenstock *et al.*, 2008 639
Tabelle 4-226 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fritsche *et al.*, 2010 644
Tabelle 4-227 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> 650
Tabelle 4-228 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-X (NCT00707031) 653
Tabelle 4-229 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EFC10780 (NCT00976937) 675
Tabelle 4-230 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-S (NCT00713830) 697
Tabelle 4-231 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-L (NCT00715624) 719
Tabelle 4-232 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-M (NCT00712673) 741

Tabelle 4-233 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) 763
Tabelle 4-234 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-Duo1 (NCT00975286) 785
Tabelle 4-235 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Derosa *et al.*, 2010 808
Tabelle 4-236 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Derosa *et al.*, 2011 821
Tabelle 4-237 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Arechavaleta *et al.* 2011 834
Tabelle 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Russell-Jones *et al.*, 2009 860
Tabelle 4-239 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kendall *et al.*, 2005 884
Tabelle 4-240 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Apovian *et al.*, 2010 905
Tabelle 4-241 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Davies *et al.*, 2009 926
Tabelle 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Heine *et al.*, 2005 949
Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Riddle et al., 2003 973
Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 994
Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robbins *et al.*, 2007 1004
Tabelle 4-246 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ligthelm *et al.*, 2011 1022
Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rosenstock *et al.*, 2008 1037
Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fritsche et al., 2010 1052

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCTs des zu vergleichenden Arzneimittels für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebietes 1a 232

Abbildung 4-3: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu symptomatische Hypoglykämien . 248

Abbildung 4-4: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Körpergewicht (Veränderung zu Baseline) 255

Abbildung 4-5: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Körpergewicht (Veränderung zur Baseline). 260

Abbildung 4-6: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) 262

Abbildung 4-7: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline). 267

Abbildung 4-8: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse 269

Abbildung 4-9: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu unerwünschte Ereignisse 275

Abbildung 4-10: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen 280

Abbildung 4-11: Potenzielles Netzwerk aus der Machbarkeitsanalyse zum indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3 313

Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien der Brücke Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff 314

Abbildung 4-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu vergleichenden Arzneimittel 315

Abbildung 4-14: Netzwerk der Studien des indirekten Vergleichs zum Teilanwendungsgebiet 3 319

Abbildung 4-15: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) 341

Abbildung 4-16: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline). 347

Abbildung 4-17: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) 350

Abbildung 4-19: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien 358

Abbildung 4-20: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien 362

Abbildung 4-21: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Hypoglykämien (jedwede).....365
Abbildung 4-22: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Hypoglykämien (jedwede) 370
Abbildung 4-23: Netzwerk des indirekten Vergleiches Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 372
Abbildung 4-24: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 377
Abbildung 4-25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu vergleichenden Arzneimittel 395
Abbildung 4-26: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Hypoglykämien (jedwede).....414
Abbildung 4-27: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) 422
Abbildung 4-28: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) 429
Abbildung 4-29: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse 437
Abbildung 4-30: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....443
Abbildung 4-31: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-X (NCT00707031)..523
Abbildung 4-32: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie EFC10780 (NCT00976937)..531
Abbildung 4-33: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-S (NCT00713830)..543
Abbildung 4-34: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-L (NCT00715624)..552
Abbildung 4-35: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-M (NCT00712673).561
Abbildung 4-36: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) 570
Abbildung 4-37: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-Duo1 (NCT00975286) 578
Abbildung 4-38: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie DeRosa *et al.*, 2010.....584
Abbildung 4-39: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie DeRosa *et al.*, 2011.....589
Abbildung 4-40: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Arechavaleta *et al.*, 2010.....594
Abbildung 4-41: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Russel-Jones *et al.*, 2009.....600
Abbildung 4-42: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Kendall *et al.*, 2005.....606
Abbildung 4-43: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Apovian *et al.*, 2010.....611
Abbildung 4-44: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Davies *et al.*, 2009 616
Abbildung 4-45: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Heine *et al.*, 2005.....622
Abbildung 4-46: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Riddle *et al.*, 2003.....628
Abbildung 4-47: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Robbins *et al.*, 2007 633
Abbildung 4-48: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Ligthelm *et al.*, 2011.....638
Abbildung 4-49: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Rosenstock *et al.*, 2008 643

Abbildung 4-50: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Fritsche *et al.*, 2010.....648

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
b.i.d. bzw. BID	zweimal täglich (bis in die)
CAC	Cardiovascular events Adjudication Committee
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
FBG	Fasting blood glucose (Nüchternblutzucker)
FPG	Fasting plasma glucose (Nüchternplasmaglukose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Glykohämoglobin
HPLC	High-performance liquid chromatography
ITT	Intention to treat (population)
LS	Least square (kleinste Quadrate)
LOCF	Last observation carried forward
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
mITT	Modified Intention to treat (population)
MTC	Mixed Treatment Comparison
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
NPH Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn Insulin
OAD	Orales Antidiabetikum
PAGI-QOL	Patient assessment of upper gastrointestinal disorders - quality of life
pU	pharmazeutischer Unternehmer
q.d. bzw. QD	einmal täglich (quaque die)
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System organ class (nach MeDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

T2D	Typ-2-Diabetes
TEAE	Treatment-emerged adverse events
t.i.d. bzw. TID	dreimal täglich (ter in die)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization
zbA	zu bewertendes Arzneimittel
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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Dossier dient dem Ziel der Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Lixisenatid gegenüber unterschiedlichen etablierten Diabetestherapien bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus entsprechend der Indikation von Lixisenatid [1].

Nutzenbewertung

Die Nutzendarstellung von Lixisenatid erfolgt anhand eines umfangreichen Studienprogramms hauptsächlich placebokontrollierter Studien des pU - dem GetGoal-Programm. Dieses Studienprogramm führte im Februar *anni currentis* zur Zulassung von Lixisenatid in Europa.

Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid basiert auf 41 abgeschlossenen bzw. noch laufenden klinischen Studien. Das Programm beinhaltet aktuell 24 Phase-I-, 4 Phase-II- und 13 Phase-III-Studien. Die von den Europäischen Behörden genehmigte Zulassung basiert auf 6 doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrolierten Phase-III-Studien und einer randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie (vs. Exenatide). Die placebo-kontollierten Studien beinhalten eine Monotherapiestudie (EFC6018) und 5 add-on Studien [EFC6014 (Metformin), EFC6015 (Sulfonylharnstoff +/-Metformin), EFC6016 (Insulin +/-Metformin), EFC10743 (Metformin) und EFC10887 (Insulin +/-Sulfonylharnstoff)]. Die Exenatide-kontrollierte Studie war in add-on zu Metformin (EFC6019).

Alle Phase-III-Studien fußen auf einem kontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Design. Ein Doppelblind-Design wurde in 7 von 8 Phase-III – und in 3 von 4 Phase-II-Studien benutzt. Bei der Studie EFC6019 wurde ein offenes Design gewählt, weil ein Placebo des aktiven Komparators nicht erhältlich war. Das primäre Studienziel der 7 Phase-III Studien war der Nachweis der Wirksamkeit der glykämischen Kontrolle durch Lixisenatid mittels der Reduktion von glykolisiertem Hämoglobien (HbA1c) in der Monotherapie nach 12 Wochen oder als add-on Therapie nach 24 Wochen. Die Wirksamkeit auf Köpergewicht und andere Glukoseparameter waren sekundäre Studienziele.

Zusatznutzenbewertung

Die Zusatznutzenbewertung erfolgt hauptsächlich anhand randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) über indirekte Vergleiche und bezieht sich auf folgende 6 Teilanwendungsgebiete (Therapieregime) von Lixisenatid (vgl. Tabelle 4-1). Im Falle der Teilanwendungsgebiete 1 und 2 erfolgt jeweils eine Aufteilung zu 1a und 1b bzw. 2a und 2b in Hinsicht auf Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten zu Metformin oder Sulfonylharnstoff. Nähere Erläuterungen zur Begründung und Spezifizierung der aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien finden sich in Modul 3A Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2. Das Teilanwendungsgebiet 6 (Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und

Sulfonylharnstoff) entfällt aus der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung, da es nicht mehr Teil der Zulassung von Lixisenatid ist [1].

Tabelle 4-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien zur Zusatznutzenbewertung von Lixisenatid

In Kombination mit oralen Antidiabetika:		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
1a	Lixisenatid + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1b	Lixisenatid + Metformin	Humaninsulin (NPH) + Metformin
2a	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff
2b	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff
3	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff (basalunterstützte orale Therapie / BOT)
In Kombination mit Basalinsulin:		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
4	Lixisenatid + Basalinsulin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
5	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
Bezugnehmend auf den Therapiehinweis des G-BA zu Exenatide		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
7	Lixisenatid + Metformin	Exenatide + Metformin

Es werden patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte zur Beurteilung herangezogen, diese sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert dargestellt.

Datenquellen

Für die Bewertung des Nutzen und Zusatznutzens von Lixisenatid wurden alle in Bezug auf patientenrelevante und klinische Endpunkte aussagekräftigen RCTs des pharmazeutischen Herstellers sowie weitere RCTs – soweit für einen indirekten Vergleich geeignet - der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, die in der systematischen Literatur-recherche in den Literaturdatenbanken sowie in den Studienregistern identifizierbar waren. Folgende Tabelle führt alle Studien des pU zur Bewertung des Nutzen und Zusatznutzens auf.

Tabelle 4-2: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und deren Verwendung zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen

Studie	**Nutzen**	**Direkter Vergleich Zusatznutzen**	**Indirekter Vergleich Zusatznutzen**
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Teilanwendungsgebiet 1a	nein	nein
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Teilanwendungsgebiet 5	nein	nein
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Teilanwendungsgebiet 1a	nein	nein
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	Teilanwendungsgebiet 3	nein	Teilanwendungsgebiet 3
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	Teilanwendungsgebiet 5	nein	Teilanwendungsgebiet 5
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	Teilanwendungsgebiet 1a	nein	Teilanwendungsgebiet 1a
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	Teilanwendungsgebiet 1a Teilanwendungsgebiet 7	Teilanwendungsgebiet 7	Teilanwendungsgebiet 1a

Keine der durch den G-BA festgelegten Vergleiche zu den entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien konnte durch direktvergleichende Studien mit Lixisenatid abgebildet werden.

Für alle weiteren Studien, die zur Abbildung der zVT in den entsprechenden indirekten Vergleichen eingeschlossen wurden, sei auf die entsprechenden Abschnitte 4.3.2 ff. verwiesen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung wurden ausschließlich RCTs eingeschlossen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid bzw. von Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes untersuchten. Diese randomisierten und kontrollierten Studien mussten zudem Aussagen zu patientenrelevanten und klinischen Endpunkten enthalten und als Studienbericht oder Vollpublikation zur Verfügung stehen.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs zur Nutzen- und Zusatznutzenbewertung

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus einer Therapie mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Speziell bezieht sich eine unzureichende Blutzuckersenkung in den Teilanwendungsgebieten auf folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen: Teilanwendungsgebiet 1a: Metformin Teilanwendungsgebiet 1b: Metformin (und Kontraindikation für Sulfonylharnstoff) Teilanwendungsgebiet 2a: Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 2b: Sulfonylharnstoffe (und Kontraindikation für Metformin) Teilanwendungsgebiet 3: Metformin + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 4: Basalinsulin Teilanwendungsgebiet 5: Basalinsulin + Metformin Teilanwendungsgebiet 7: Metformin
E2	Intervention	Die zu untersuchenden Interventionen verteilen sich nach Vorgabe des G-BA auf folgende Therapieregime mit dem zbA: Teilanwendungsgebiet 1a: Lixisenatid + Metformin Teilanwendungsgebiet 1b: Lixisenatid + Metformin Teilanwendungsgebiet 2a: Lixisenatid + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 2b: Lixisenatid + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 3: Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 4: Lixisenatid + Basalinsulin Teilanwendungsgebiet 5: Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin Teilanwendungsgebiet 7: Lixisenatid + Metformin

E3	Vergleichs-therapie	Die zu untersuchenden Interventionen verteilen sich nach Vorgabe des G-BA und Konkretisierung durch Sanofi-Aventis auf folgende Therapieregime der zVT: Teilanwendungsgebiet 1a: Sulfonylharnstoffe + Metformin Teilanwendungsgebiet 1b: Humaninsulin (NPH) + Metformin Teilanwendungsgebiet 2a: Metformin + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 2b: Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 3: Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 4: ICT (3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin) Teilanwendungsgebiet 5: ICT (3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin) Teilanwendungsgebiet 7: Exenatide + Metformin Nutzendarstellung: hauptsächlich Placebo zusätzlich zur gegebenen Basistherapie
E4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten und klinischen Endpunkte (vgl. Abschnitt 4.2.2)
E5	Studientypen	randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
E6	Studiendauer	20 Wochen bis 30 Wochen
E7	Publikations-typ	Studienbericht oder Vollpublikation entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten außerhalb der Indikation von Lixisenatid entsprechend den Teilanwendungsgebieten; therapienaive Patienten; Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse zur hier durchzuführenden Nutzenbewertung, aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika; tierexperimentelle Studien
A2	Intervention	Therapieregime außerhalb der Zulassung von Lixisenatid bzw. Kombination mit in Deutschland nicht zugelassenen oder aus der Verordnung ausgeschlossenen Wirkstoffen
A3	Vergleichs-therapie	Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen ohne Entsprechung der zVT oder Therapien zur Nutzendarstellung
A4	Endpunkte	Keine patientenrelevanten bzw. klinische Endpunkte aufgeführt berichtet
A5	Studientypen	Keine RCT
A6	Studiendauer	< 20 Wochen; > 30 Wochen
A7	Publikations-typ	kein Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar; Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

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

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede einzelne der eingeschlossenen RCTs beschrieben und bewertet. Die Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte erfolgte getrennt auf der Ebene der jeweiligen RCT sowie für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Die Ergebnisse wurden in den vorgegebenen Bewertungsbögen dokumentiert.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen anhand direkter Evidenz, der Zusatznutzen ausschließlich anhand indirekter Evidenz bzw. anhand einer Subgruppenanalyse (Teilanwendungsgebiet 7) nachgewiesen.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens erfolgte aus den identifizierten RCTs auf Ebene jedes patientenrelevanten Endpunktes.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen wurden aus den identifizierten RCTs mittels indirekter Vergleiche zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für jeden der patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch gegenübergestellt, analysiert und zusammenfassend beschrieben. Notwendige Metaanalysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Für die paarweise indirekten Vergleiche wurde die Methode von Bucher angewendet. Abschließend wurde zur Beschreibung des Zusatznutzens sowie für dessen Ausmaß und Ergebnissicherheit eine Zusammenfassung und Bewertung unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität sowie der Evidenzstufe der Informationen der vorliegenden Ergebnisse vorgenommen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Nutzenbewertung

Im Februar *anni currentis* erfolgte die Zulassung für Lixisenatid in Europa. Der therapeutische Nutzen von Lixisenatid ist in einem umfangreichen Studienprogramm - GetGoal-Programm - untersucht worden. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit stützt sich auf 41 abgeschlossene bzw. noch laufende klinische Studien (24 Phase-I, 4 Phase-II und 13 Phase-III). Im Phase-III-Programm wurde die Wirksamkeit der Behandlung von Typ-2-Diabetes primär durch die Reduktion des glykosilierten Hämoglobins (HbA1c) gemessen bzw gezeigt, sowie als sekundärer Endpunkte z.B. mittlere Veränderungen des NBG, PPG und Körpergewicht.

Die Behandlung mit Lixisenatid in der Monotherapie und oder in Kombination mit anderen glukosesenkenden Anidiabetika zeigt in eine absolute HbA1c-Reduktion im Bereich von - 0,74 bis – 0,92% (12 - 24 wöchige Behandlung) bzw. die Placebo-adjustierte HbA1c-Reduktion im Bereich von – 0,36 % bis – 0,88 %. Die Ausprägung der glukosesenkenden Wirkung ist somit klinisch relevant. Die Langzeit-Wirksamkeit von Lixisenatid über mindestens 76 Wochen ist in den Studien EFC6014, EFC6015, EFC6016, EFC10743 sowie EFC6019 auf der Basis eines kontrollierten Designs geprüft und belegt. Die mittlere HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis zur Woche 76 beträgt in der Lixisenatid-Gruppe - 0,70 % in der Studie EFC6014 und geht bis zu – 0,92 % in der Studie EFC10743.

Die mittlere Placebo-Reduktion vs. Ausgangswert ist im Bereich von – 0,30 % bis 0,64 %. In der Studie EFC6019 beträgt die HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis zur Woche 76 in der Lixisenatid-Gruppe - 0,86 % vs. -1,19 % in der Exenatide-Gruppe.

Neben der oben beschriebenen Wirksamkeit zeigen Ergebnisse des Homeostasis Models zur Beurteilung der β-Zell-Funktion (HOMA β) aus klinischen Studien, dass die β-Zell-Funktion verbessert wird. Die Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion und Verbesserung der zweite Phase der Insulinsekretion als Reaktion auf eine intravenöse Glukosebelastung bei Typ-2-Diabetiker ist nachgewiesen.

Die Sicherheitsbewertung beruht auf Ergebnissen von 26 abgeschlossenen klinischen Prüfungen, welche 3.708 Studienteilnehmer umfasst (3.343 Typ-2-Diabetiker und 365 Gesunde), die mindestens eine Dosis Lixisenatid erhalten haben. Die vergleichende Beurteilung der klinischen Sicherheit von Lixisenatid beruht primär auf den Phase-II- und Phase-III-Studienpool und den Phase-III placebo-kontrollierten Studienpool.

Reaktionen an der Einstichstelle, Tremor, verminderter Appetit, Dyspepsie und abdominelles Unwohlsein wurden in einer Frequenz von ≥ 2 % im Lixisenatid-Arm im Vergleich zu > 1,5 % in den Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien dokumentiert. Die am häufigsten beobachteten, unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Lixisenatid sind Übelkeit (26%), Erbrechen (10,5%) und Durchfall (8,3%), vergleichbar mit der Klasse der GLP-1-Rezeptoragonisten.

Insgesamt war das Auftreten einer symptomatischen Hypoglykämie während der gesamten Behandlungsdauer des placebo-kontrolierten Phase III- Studienkollektivs selten: 0,4 % aller Lixisenatid-Patienten im Vergleich zu 0,2 % der Placebo-Gruppe. In der Kombination mit Metformin zeigten 7,0 % der Lixisenatid-Patienten eine symptomatische Hypoglykämie verglichen mit 4,8 % in der Placebo-Gruppe. In der Kombination Lixisenatid mit Sulfonylharnstoff + Metformin sind 22 % symptomatischer Hypoglykämien im Vergleich zu 18,4% in der Placebpo-Kombinationsgruppe aufgetreten. In Kombination mit einem Basalinsulin finden sich 42,1 % vs. 38,9 % symptomatischer Hypoglykämien im Placebo-Arm. Wurde Lixisenatid mit Sulfonylharnstoff kombiniert, kam es zu 22,7 % symptomatischer Hypoglykämien im Vergleich zu 15,2 % im Placebo-kontrollierten Arm. In Kombination mit einem Sulfonylharstoff und einem Basalinsulin konnten 47,2% symptomatiche hypoglykämien dokumentiert werden im Vergleich zu 21,6 % im Placebo-Arm. In der Vergleichsstudie mit Exenatide betrug die Inzidenz der symptomatischen Hypoglykämie 2,5 % für Lixisenatide im Vergleich zu 7,9% im Exenatide-Arm.

Zusätzlich zu den kardiovaskulären Sicherheitsdaten aus dem Zulassungsprogramm werden Erkentnisse aus der Langzeitendpunktstudie ELIXA (EFC11319) bei akut koronar-erkrankten Typ-2-Diabetiker mit einem Ereignis innerhalb von 180 Tagen vor Screening gezogen werden können. ELIXA begann im Juni 2010. Die geplante Studienpopulation ist 6.000 Patienten. Mit dem Abschluss der Studien wird im vierten Quartal 2014 gerechnet.

Zusatznutzenbewertung

Der Zusatznutzen von Lixisenatid stellt sich in den unterschiedlichen Teilanwendungsgebieten wie folgt dar:

1a Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoffe nicht kontraindiziert)

Für das Teilanwendungsgebiet 1a (Lixisenatid + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin) liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Deshalb wurde ein indirekter Vergleich über die Brückenkomparatoren Sitagliptin + Metformin bzw. Exenatide + Metformin durchgeführt. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio) von Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff, dass ein Patient mindestens eine symptomatische Hypoglykämie erfährt, beträgt OR = 0,089 (95% KI: [0,009; 0,897]; p = 0,040). Der Unterschied der durchschnittlichen Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert der beiden Interventionen beträgt - 3,297 kg (95% KI: [- 4,174; - 2,420]; p < 0,001). Die Senkung des HbA1c ist mit durchschnittlich 0,159 % (95% KI: [- 0,044; 0,363]; p = 0,124) geringfügig aber statistisch nicht signifikant stärker bei einer Therapie mit Sulfonylharnstoff gegenüber Lixisenatid. Zu allen anderen relevanten Endpunkten (unerwünschte Ereignisse) sind die Unterschiede ebenfalls statistisch nicht signifikant.

1b Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoffe kontraindiziert)

Für das Teilanwendungsgebiet 1b liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (NPH) + Metformin vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen.

2a Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (Metformin nicht kontraindiziert)

Für das Teilanwendungsgebiet 2a liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Metformin + Sulfonylharnstoff vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen.

2b Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (Metformin kontraindiziert)

Für das Teilanwendungsgebiet 2b liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen.

3 Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff

Für das Anwendungsgebiet 3 (Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff) liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff (basalunterstützte orale Therapie / BOT) vor. Daher wurde ein indirekter Vergleich zu Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff über die Brückenkomparatoren Placebo (+ Metformin + Sulfonylharnstoff), Exenatide (+ Metformin + Sulfonylharnstoff) sowie Insulin glargin (+ Metformin + Sulfonylharnstoff) durchgeführt. Das Chancenverhältnis

(Odds Ratio) von Lixisenatid vs. NPH, dass ein Patient mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie erfährt, beträgt OR = 0,46 (95% KI: [0,219; 0,958]; p = 0,039), für Hypoglykämien jedweder Art beträgt das OR = 0,38 (95% KI: [0,165; 0,853]; p = 0,021). Der Unterschied der durchschnittlichen Veränderung des Körpergewichts zum Ausgangswert beträgt - 3,62 kg (95% KI: [- 5,855; - 1,379]; p = 0,002). Die Senkung des HbA1c ist durchschnittlich 0,07 % (95% KI: [- 0,263; 0,407]; p = 0,682) stärker bei einer Therapie mit Humaninsulin (NPH) gegenüber Lixisenatid. Zu allen anderen relevanten Endpunkten sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

4 Lixisenatid + Basalinsulin

Für das Teilanwendungsgebiet 4 liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (ICT: Normalinsulin + NPH-Insulin; ggf. in Kombination mit Metformin) vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen.

5 Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin

Für das Teilanwendungsgebiet 5 wurde über die Brückenkomparatoren Basalinsulin und Mischinsulin ein indirekter Vergleich von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin versus Humaninsulin (ICT: Normalinsulin + NPH-Insulin;, ggf. in Kombination mit Metformin) durchgeführt. Der Unterschied der durchschnittlichen Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert beträgt - 3,48 kg (95% KI: [- 4,776; - 2,184]; p < 0,001). Die Senkung des HbA_{1c} ist mit durchschnittlich 0,19 % (95% KI: [- 0,220; 0,604]; p = 0,366) geringfügig und statistisch nicht signifikant weniger stark ausgeprägt unter Lixisenatid als unter einer ICT. Zu allen anderen relevanten Endpunkten waren die Unterschiede ebenfalls nicht statistisch signifikant.

6 Lixisenatid + Basalinsulin + Sulfonylharnstoff

Für dieses Anwendungsgebiet besitzt Lixisenatid keine Zulassung; eine Darstellung der Effektunterschiede zu der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt daher.

7 Lixisenatid + Metformin (BMI > 30 kg/m^2)

Für das Teilanwendungsgebiet 7 liegt eine direkte Vergleichsstudie gegen Exenatide + Metformin vor. Die Ergebnisse der relevanten Subgruppe der Patienten mit BMI > 30 kg/m2 zeigen einen deutlichen Unterschied im Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zu Gunsten von Lixisenatid: OR = 0,385 (95% KI: [0,172; 0,862]; p = 0,020). Die Senkung des HbA1c ist mit einer Differenz der LS Mittelwerte gegenüber Exenatide von 0,17 % (95% KI: [0,002; 0,335]; p = 0,045) geringfügig schlechter unter Lixisenatid ebenso wie die Gewichtsentwicklung von 1,261 kg (95% KI: [0,491; 2,030]; p = 0,001).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Allen Anwendungsgebieten gemeinsam sind eine klinisch relevante Verminderung von Hypoglykämien sowie eine deutliche Gewichtsreduktion unter Lixisenatid gegenüber der zVT bei vergleichbar guter Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}, Nüchternblutzucker, verminderte Blutzuckerspitzen und insgesamt geringere Blutzuckeranstiege nach der Mahlzeit).

Die randomisiert kontrolliert beobachteten Patienten erreichten zu einem hohen Prozentsatz die leitliniengerechten Therapieziele von < 6,5% HbA_{1c} bzw. < 7% HbA_{1c} ohne erhöhte Raten an Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme. Damit werden in hohem Maße Therapieziele erreicht, die erwiesenermaßen das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern reduzieren, ohne dabei andere Risikofaktoren wie Hypoglykämien oder Gewichtszunahme zu begünstigen.

Trotz den unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die der Klasse den GLP-1 Rezeptoragonisten entsprechen, fällt auf, dass im Vergleich zu Exenatide Übelkeit um 31 % verringert war (24,5 % in der Lixisenatid Gruppe verglichen zu 35,1 % im Exenatide-Arm). Dies ist insofern Aufmerksamkeit zu schenken, als dass Übelkeit der Hauptgrund für Studienabbruch im Zulassungsprogramm gewesen ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Das vorliegende Dossier dient dem Ziel der Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Lixisenatid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus nicht ausreichend senken. Diese Bewertung teilt sich auf Kombinationstherapien mit Lixisenatid und die zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien wie folgt auf:

Nähere Erläuterungen zur Bergründung und Spezifizierung der aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien finden sich in Modul 3A Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2.

Tabelle 4-4: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien zur Zusatznutzenbewertung von Lixisenatid

In Kombination mit oralen Antidiabetika:		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
1a	Lixisenatid + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1b	Lixisenatid + Metformin	Humaninsulin (NPH) + Metformin
2a	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff
2b	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff

3	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff (basalunterstützte orale Therapie / BOT)
In Kombination mit Basalinsulin:		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
4	Lixisenatid + Basalinsulin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1-2 x NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
5	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- 2 NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
Bezugnehmend auf den Therapiehinweis des G-BA zu Exenatide		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
7	Lixisenatid + Metformin	Exenatide + Metformin

Das Teilanwendungsgebiet 6 (Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und Sulfonylharnstoff) entfällt aus der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung, da es nicht mehr Teil der Zulassung von Lixisenatid ist [1].

Es werden patientenrelevante Endpunkte aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) zur Beurteilung herangezogen, diese sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Population

Studien der Nutzenbewertung bezogen sich auf erwachsene Typ-2-Diabetiker mit einer zulassungskonformen Anwendung von Lixisenatid und einer unzureichenden blutzuckersenkenden Therapie mit OADs bzw. Basalinsulin gemäß Fachinformation. In der Zusatznutzenbewertung spezifizierte sich die Patientenpopulation bezüglich der Kombinationstherapie mit Lixisenatid und dem vorliegenden Versagen einer antihyperglykämischen Basistherapie (vgl. Tabelle 4-4).

Intervention

Für die Studien der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung stellt Lixisenatid 20 µg s.c. einmal täglich in Kombination mit OADs oder Basalinsulin die Intervention dar. Die Kombinationstherapien mit Lixisenatid verteilen sich wie folgt auf: Lixisenatid + Metformin; Lixisenatid + Sulfonylharnstoff; Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff; Lixisenatid + Basalinsulin; Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin.

Vergleichstherapie

Folgende zweckmäßigen Vergleichtherapien wurden festgelegt:

Tabelle 4-5: Vergleichstherapien zur Zusatznutzenbewertung von Lixisenatid

In Kombination mit oralen Antidiabetika:		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
1a	Lixisenatid + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1b	Lixisenatid + Metformin	Humaninsulin (NPH) + Metformin
2a	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff
2b	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff
3	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff (basalunterstützte orale Therapie / BOT)
In Kombination mit Basalinsulin:		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
4	Lixisenatid + Basalinsulin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
5	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
Bezugnehmend auf den Therapiehinweis des G-BA zu Exenatide		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
7	Lixisenatid + Metformin	Exenatide + Metformin

Das Teilanwendungsgebiet 6 (Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und Sulfonylharnstoff) entfällt aus der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung, da es nicht mehr Teil der Zulassung von Lixisenatid ist [1].

Endpunkte

Eingeschlossene Studien mussten mindestens einen der nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte enthalten:

Tabelle 4-6: Endpunkte der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung

Endpunktkategorie	**Ausprägungen der Endpunktkategorie**
Mortalität	- Gesamtmortalität
Morbidität	- Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) - Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % - HbA1c (Veränderung zur Baseline) - Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	- PAGI-QoL
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	- Bestätigte, symptomatische Hypoglykämien - Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien - Symptomatische Hypoglykämien - Hypoglykämien (jedwede) - Unerwünschte Ereignisse - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse - Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

Studiendesign

Es wurden ausschließlich der expliziten Fragestellung entsprechende RCTs verwendet.

Studiendauer

Für die Studiendauer wurde ein Bereich von 20 bis 30 Wochen, entsprechend der primären Studiendauer von 24 Wochen der Studien des GetGoal-Programms, gewählt. Dies ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit der Studienergebnisse der indirekten Vergleiche.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs zur Nutzen- und Zusatznutzenbewertung

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus einer Therapie mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Speziell bezieht sich eine unzureichende Blutzuckersenkung in den Teilanwendungsgebieten auf folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen: Teilanwendungsgebiet 1a: Metformin Teilanwendungsgebiet 1b: Metformin (und Kontraindikation für Sulfonylharnstoff) Teilanwendungsgebiet 2a: Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 2b: Sulfonylharnstoffe (und Kontraindikation für Metformin) Teilanwendungsgebiet 3: Metformin + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 4: Basalinsulin Teilanwendungsgebiet 5: Basalinsulin + Metformin Teilanwendungsgebiet 7: Metformin
E2	Intervention	Die zu untersuchenden Interventionen verteilen sich nach Vorgabe des G-BA auf folgende Therapieregime mit dem zbA: Teilanwendungsgebiet 1a: Lixisenatid + Metformin Teilanwendungsgebiet 1b: Lixisenatid + Metformin Teilanwendungsgebiet 2a: Lixisenatid + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 2b: Lixisenatid + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 3: Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 4: Lixisenatid + Basalinsulin Teilanwendungsgebiet 5: Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin Teilanwendungsgebiet 7: Lixisenatid + Metformin
E3	Vergleichs-therapie	Die zu untersuchenden Interventionen verteilen sich nach Vorgabe des G-BA und Konkretisierung durch Sanofi-Aventis auf folgende Therapieregime der zVT: Teilanwendungsgebiet 1a: Sulfonylharnstoffe + Metformin Teilanwendungsgebiet 1b: Humaninsulin (NPH) + Metformin Teilanwendungsgebiet 2a: Metformin + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 2b: Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 3: Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoffe Teilanwendungsgebiet 4: ICT (3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin) Teilanwendungsgebiet 5: ICT (3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin) Teilanwendungsgebiet 7: Exenatide + Metformin Nutzendarstellung: hauptsächlich Placebo zusätzlich zur gegebenen Basistherapie

E4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten und klinischen Endpunkte (vgl. Abschnitt 4.2.2)
E5	Studientypen	randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
E6	Studiendauer	20 Wochen bis 30 Wochen
E7	Publikations-typ	Studienbericht oder Vollpublikation entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten außerhalb der Indikation von Lixisenatid entsprechend den Teilanwendungsgebieten; therapienaive Patienten; Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse zur hier durchzuführenden Nutzenbewertung, aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika; tierexperimentelle Studien
A2	Intervention	Therapieregime außerhalb der Zulassung von Lixisenatid bzw. Kombination mit in Deutschland nicht zugelassenen oder aus der Verordnung ausgeschlossenen Wirkstoffen
A3	Vergleichs-therapie	Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen ohne Entsprechung der zVT oder Therapien zur Nutzendarstellung
A4	Endpunkte	Keine patientenrelevanten bzw. klinische Endpunkte aufgeführt berichtet
A5	Studientypen	Keine RCT
A6	Studiendauer	< 20 Wochen; > 30 Wochen
A7	Publikations-typ	kein Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar; Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

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

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

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

Die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet wurde weniger als 12 Monate vor der Einreichung des Dossiers erteilt. Zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools und aufgrund der Durchführung indirekter Vergleiche wurde eine vollständige bibliografische Literaturrecherche zu Studien mit Lixisenatid dennoch durchgeführt und mit der Studienliste des pU abgeglichen (vgl Abschnitt 4.3.1.1). Eine vollständige bibliografische Literaturrecherche getrennt je Teilanwendungsgebiet für Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. Studien, die als Brückenkomparatorstudien fungieren können, wurde getrennt zur Suche zu Studien mit Lixisenatid durchgeführt.

Alle erforderlichen bibliografischen Literaturrecherchen wurden in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Die Suchstrategien aller Recherchen in jeweils drei Datenbanken sind mitsamt der verwendeten Suchbegriffe im Anhang 4-A detailliert beschrieben. Die Suche nach Studien für die indirekten Vergleiche wurde im Februar 2013 durchgeführt (genaue Angaben je Teilanwendungsgebiet vgl. Anhang 4-A). Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH).

Bei der Recherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lixiseantid wurde für eine hohe Sensitivität für die Suchkriterien keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

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

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

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

Ziel der Suche in den Studienregistern war die Identifikation aller klinischen Studien zu Lixisenatid und den jeweiligen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet. Als Ergebnis der Suche wurden alle abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden Studien in einer Liste zusammengefasst.

Die Recherche wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov und dem International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt. Eine Suche im Studienregister clinicalstudyresults.org war aufgrund fehlenden Zugriffs nicht möglich.

Die Suche für die indirekten Vergleiche des zu bewerteten Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden ohne generelle Einschränkungen vorgenommen.

Suchstrategien wurden für alle Register und Rechercheziele separat entwickelt. Die Suchbegriffe waren u. a. Bezeichnungen für die Interventionen und Diabetes Typ 2. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der geeigneten Studien aus den in medizinischen Datenbanken und Studienregistern identifizierten Studien fand nach der Entfernung von Duplikaten anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2) in zwei Schritten statt und wurde von zwei voneinander unabhängigen Personen vollzogen. Dazu wurde im ersten Schritt ein Titel- und Abstractsreening und im zweiten Schritt ein Volltextscreening durchgeführt. Die Ausschlussgründe wurden in beiden Schritten dokumentiert. Abweichende Beurteilungen wurden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Personen geklärt und entsprechend dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-G bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen entsprechend Anhang 4-G dokumentiert. Nicht jede einzelne Variante eines Endpunktes hinsichtlich seines Verzerrungspotentials wird dargestellt, sondern nur der zugrundeliegende Gesamteffekt. Spezifizierend meint dies, dass z.B. das Verzerrungspotential nur für unerwünschte Ereignisse dargestellt wird, jedoch nicht für alle Varianten wie z.B. Gesamtrate oder schwere oder Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse.

Die Studien wurden einzeln evaluiert, um potentielle Ursachen von Verzerrungen auf Studienebene und der Ebene der einzelnen bewerteten Endpunkte zu finden. Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Erstellung einer Randomisierungsreihenfolge, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patient und Arzt, Vergleichbarkeit der Eigenschaften der Studienarme bei Studienbeginn, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren für die Bewertung relevanten Faktoren. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und weitere Faktoren, die zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotential wurde entweder als niedrig oder hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotential angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Änderung der Ergebnisse zu erwarten war, wurde dies als hohes Verzerrungspotential angesehen. Dieser Fall musste auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotentials vorlagen (z. B. bei der ausschließlichen Verfügbarkeit von Publikationen). Lagen hingegen zusätzlich Unterlagen, z.B. Informationen von Zulassungsbehörden, vor, wurden diese in die Bewertung des Verzerrungspotentials mit einbezogen.

Die Verzerrungspotentialbewertung wurde zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führte nicht zum Ausschluss von Daten.

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-Statements[3] 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 Studien wird in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 und den dazugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgte den Vorgaben nach CONSORT entsprechend den Items 2b bis 14 sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien, somit entspricht die Beurteilung und Darstellung des Designs und der Methodik der Studien den Vorgaben. Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungs-studien werden nicht zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Lixisenatid herangezogen.

[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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Lixisenatid gegenüber unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien untersucht (vgl. Tabelle 4-1). Die in den jeweiligen Studien betrachtete Patientenpopulation wird mit folgenden Patientenmerkmalen beschrieben:

Alter, Geschlecht, Diabetesdauer (d.h. Zeit seit der Diabetes-Erstdiagnose), durchschnittlicher HbA1c-Wert zu Studienbeginn, Körpergewicht sowie durchschnittlicher BMI zu Studienbeginn.

Die Ergebnisse der Studien mit einem direkten Vergleich werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien werden die berichteten patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben.

Die Ergebnisse der Studien für die indirekten Vergleiche werden in den Abschnitten 4.3.2.2 bis 4.3.2.8 dargestellt. Auch hier werden zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben.

Nach der neuen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) fokussiert sich die Behandlung des Typ-2-Diabetes auf die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität, Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen, Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie), Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms, Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen, Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung) sowie die Reduktion von Morbidität und Mortalität. Um auf die Deckung des in Modul 3 ausführlich beschriebenen Therapiebedarfs bei der Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens zu fokussieren, werden bevorzugt solche Endpunkte ausgewertet, die in

der Versorgungsleitlinie explizit genannt werden und sich auf die oben beschriebenen Therapieziele beziehen .

Die im Dossier berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden in der folgenden Tabelle dargestellt. Es ist zu beachten, dass nicht alle Endpunkte in allen Studien berichtet werden.

Tabelle 4-8: Endpunkte der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung

Endpunktkategorie	**Ausprägungen der Endpunktkategorie**
Mortalität	- Gesamtmortalität
Morbidität	- Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) - Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % - HbA1c (Veränderung zur Baseline) - Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	- PAGI-QoL
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	- Bestätigte, symptomatische Hypoglykämien - Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien - Symptomatische Hypoglykämien - Hypoglykämien (jedwede) - Unerwünschte Ereignisse - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse - Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] 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.

Zum Nachweis des Nutzens wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

---

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

Zum Nachweis des Zusatznutzens für die 3 Teilanwendungsgebiete (vgl. Abschnitt 4.2.1) konnten nur indirekte Vergleiche herangezogen werden. Dabei wurden je nach vorliegendem Netzwerk in folgenden Situationen Meta-Analysen eingesetzt:

- Meta-Analyse mehrerer Studien für den direkten Vergleich zweier Brückenvergleichstherapien innerhalb eines Netzwerkes
- Meta-Analyse einer Studie (oder Meta-Analyse) eines direkten Vergleichs und eines indirekten Vergleichs zweier Brückenvergleichstherapien innerhalb eines Netzwerkes
- Meta-Analyse von zwei indirekten Vergleichen zum Vergleich zweier Brückenvergleichstherapien innerhalb eines Netzwerkes
- Besonderheit bei Teilanwendungsgebiet 1a: Meta-Analyse von 4 Behandlungsarmen aus 2 Studien mit jeweils 2 Armen zur Bestimmung der Korrelation zwischen Ausgangswert und Endwert für HbA1c und Gewicht.

Für die Diskussion, Interpretation und weitere Verwendung in indirekten Vergleichen wurden ausschließlich die Ergebnisse von Metaanalysen auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird) herangezogen [2].

Metaanalysen für die Wirksamkeits-Endpunkte (HbA1c, Gewicht) wurden generell auf Grundlage der Intention-to-treat Population, Sicherheitsendpunkte (Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse) wurden generell auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt (soweit dies aus den Publikationen hervorging).

Für die stetigen Variablen HbA1c und Gewicht wurde das Effektmaß Mittelwertsdifferenz (MD) und für die binären Variablen Hypoklygämie und unerwünschtes Ereignis wurde das Effektmaß Odds Ratio (OR) untersucht und analysiert.

Für die Beurteilung der Heterogenität (bzw. die Beurteilung der Konsistenz von direkten und indirekten Vergleichen) der in Metaanalysen zusammengefassten Studien, direkten und indirekten Vergleichen, indirekten Vergleichen und Behandlungsgruppen, wurde primär die Überschreitungswahrscheinlichkeit pQ auf Grundlage der Cochrane Q-Statistik herangezogen. Das I^2-Maß wurde ebenfalls bestimmt.

Mit Blick auf p_Q werden folgende Fälle unterschieden:

- $p_Q \geq 0{,}2$:

  In diesem Fall wurde eine gute Homogenität der in einer Metaanalyse zusammengeführten Studien oder indirekten Vergleiche als gegeben angesehen.

- $p_Q < 0{,}2$ und deutliche gleichgerichtete Effekte.

In diesem Fall wurde eine akzeptable Homogenität der in einer Meta-Analyse zusammengeführten Studien oder indirekten Vergleiche als gegeben angesehen. Mögliche Gründe für die beobachtete Heterogenität werden diskutiert.

- *gleichgerichtet* wurde dabei in dem Sinne interpretiert, dass die Punktschätzer aller beteiligten Studien auf der gleichen Seite der „line of no effect“ (bezogen auf OR = 1 bzw. MD = 0) liegen.
- *deutlich* wurde subjektiv an Hand des Forest Plots bewertet und nicht an Hand des Vorliegens signifikanter Unterschiede in den einzelnen Studien. Dies erscheint dadurch gerechtfertigt, dass in den Studien die Fallzahlplanungen nur für den primären Endpunkt ausgelegt waren. Die statistische Power für ein jeweils signifikantes Ergebnis in den übrigen Endpunkten ist damit unklar und ein signifikantes Ergebnis nicht zu erwarten.

- $p_Q < 0,2$ und keine deutlichen gleichgerichteten Effekte

  In diesem Fall wird von einer deutlichen Heterogenität der Studien oder indirekten Vergleiche ausgegangen. Die Ergebnisse von Meta-Analysen sind in dieser Situation nur unter Vorbehalt zu interpretieren – im Vordergrund der Diskussion stehen mögliche Gründe für die beobachtete deutliche Heterogenität.

Für das Teilanwendungsgebiet 1a erfolgte die Durchführung der Meta-Analysen in MIX[7] [8] [9] Version 1.7 für Windows, einem validierten und geschützen Add-in für Excel 2003.

Für die anderen Teilanwendungsgebiete erfolgte die Durchführung der Meta-Analysen mit der Software R. Dabei wurde für Binomialparameter die Prozedur „Metabin“ und für quantitative Parameter die Prozedur „Metacont“ benutzt.

[7] *Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KGM: Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. BMC Medical Research Methodology 2006, 6(50).*
[8] *Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KGM: MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. Version 1.7. http://mix-for-meta-analysis.info, 2008.*
[9] *Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KGM: A systematic comparison of software dedicated to meta-analysis of causal studies. BMC Medical Research Methodology 2007, 7(40).*

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zum Nachweis des Zusatznutzens für die 3 primären Teilanwendungsgebiete konnten nur indirekte Vergleiche herangezogen werden. Wegen der Beschränktheit in der Variation von methodischen Faktoren – viele Daten kamen aus Publikationen – und der Homogenität der methodischen Faktoren in den für die indirekten Vergleiche herangezogenen Studien, wurde im allgemeinen auf Sensitivitätsanalysen verzichtet.

Für das Teilanwendungsgebiet 1a wurden zur Auswertung der Hypoglykämien die Odds Ratios zusätzlich mit der Peto-Methode berechnet, da die Ereignisraten in einer Studie sehr klein waren und Balanciertheit der Patientenzahl pro Behandlungsgruppe bestand.

Für das Teilanwendungsgebiet 5 wurden als Sensitivitätsanalyse zur Auswertung einiger Variablen in den Netzwerken für die indirekten Vergleiche alternative Studien zwischen Knoten weggelassen und die paarweise indirekten Vergleiche ohne diese Studien duchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Im vorliegenden Dossier wurden keine Subgruppenanalysen in Bezug auf die angeführten Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere durchgeführt. Primär ist dies darin begründet, dass die geringe Datenlage in den indirekten Vergleichen der Zusatznutzenbewertung dies nicht zulies.

Zum anderen ist das Alter und Geschlecht nicht als Effektmodifikator in der Indikation Typ-2-Diabetes bekannt, und die Krankheitsschwere ist im Rahmen der Krankheitsprogression ausreichend abgebildet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[14]. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[15].

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

---

[10] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[11] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[12] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[13] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[14] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[15] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die (adjustierten) paarweise indirekten Vergleiche wurden nach der Methode von Bucher[16] durchgeführt .

Angegeben werden hierzu der Punktschätzer für das jeweilige Abstandsmaß, das zugehörige 95% Konfidenzintervall und gegebenenfalls auch der p-Wert unter der Nullhypothese gleicher Effekte unter den zu vergleichenden Therapien.

Für die stetigen Variablen HbA1c und Gewicht wurde das Effektmaß Mittelwertsdifferenz (MD) und für die binären Variablen Hypoklygämie und unerwünschtes Ereignis wurde das Effektmaß Odds Ratio (OR) untersucht und analysiert.

Der Standardfehler für die Differenz der mittleren Veränderungen von Gruppe A und Gruppe B wird bestimmt durch:

$$se_{A-B} = \sqrt{se_A^2 + se_B^2}$$

Die Odds Ratios werden log-transformiert, um die gleiche Formel für den Standardfehler anzuwenden und sie zu behandeln wie eine stetige Variable. Die Punktschätzer und die entsprechenden 95% Konfidenzintervalle werden dann mit der Exponentialfunktion wieder zurücktransformiert.

Zum Vergleich von Gruppe A und Gruppe B wird der Standardfehler bestimmt durch:

$$se(\log(OR)) = \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} + \frac{1}{(N_A - n_A)} + \frac{1}{(N_B - n_B)}}$$

Notwendige Meta-Analysen zur Zusammenfassung von Studien, bei direkten und indirekten Vergleichen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Wie im Abschnitt Metaanalysen beschrieben, wird zur Beurteilung der Heterogenität primär die Überschreitungswahrscheinlichkeit p_Q auf Grundlage der Cochrane Q-Statistik herangezogen. Das I^2-Maß wurde ebenfalls bestimmt.

Die Durchführung der indirekten Vergleiche nach Bucher[17] erfolgten in Excel 2003 unter Microsoft Windows XP Professional.

---

[16] *Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, and Walter SD. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Epidemiol Vol. 50, No. 6, pp. 683-691, 1997*

Datenbehandlung – Besonderheiten im Teilanwendungsgebiet 1:

In den beiden Derosa-Studien gab es für die Variablen HbA_{1c} und Gewicht nur die Mittelwerte und Standardabweichungen pro Behandlungsgruppe zu Behandlungsbeginn (Baseline) und nach 6 Monaten (Endpunkt) mit etwas kleineren Patientenzahlen nach 6 Monaten. Zur Bestimmung der mittleren Veränderungen pro Behandlungsgruppe hinsichtlich HbA_{1c} und Gewicht wurden die Differenzen der Mittelwerte zwischen den 6- Monatswerten und den Ausgangswerten gebildet.

Zur Bestimmung der Standardabweichungen dieser Mittelwertsdifferenzen wurden Korrelationen zwischen Ausgangs- und Endpunktwert aus den Studien GetGoal X und EFC10780 auf folgende Art ermittelt: Aus den Angaben der Standardabweichungen zum Ausgangswert, Endpunktwert und Veränderungswert für die 4 Behandlungsgruppen wurden jeweils die Korrelationen geschätzt, anschließend Z-tansformiert und in einer Metaanalyse auf Basis von zufälligen Effekten ein gemeinsamer Z-Wert und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall bestimmt. Durch Zurücktransformation erhält man eine Punktschätzung für den Korrelationskoeffizienten und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall. Die untere Grenze dieses Konfidenzintervalls wurde dann als Korrelation benutzt, um die Standardabweichungen für die Differenz der mittleren Veränderungen (Differenz der Mittelwerte) pro Behandlungsgruppen in den Derosa-Studien zu bestimmen.

Zur Ermittlung der Standardfehler wurde jeweils das kleinere N (Patientenzahl nach 6 Monaten) verwendet (größerer Standardfehler).

[17] *Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, and Walter SD. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Epidemiol Vol. 50, No. 6, pp. 683-691, 1997*

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 4.3.2.10)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.11)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 3 abgeschlossen				
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin Sitagliptin und Metformin
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone Placebo und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Pioglitazon und ggf. Metformin Placebo und Pioglitazon und ggf. Metformin
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Exenatide und Metformin
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	nein	abgeschlossen	52 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 24 Wochen)	Lixisenatid (1-Schritt vs. 2-Schritt-Titration)
Phase 3 nicht abgeschlossen				
EFC11319 ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	nein	rekrutierend	176 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC12382 NCT01632163	nein	rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	nein	rekrutierend	26 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Insulin glulisin und Insulin glargin und ggf. Metformin
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 2				
ACT6011	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid und Metformin Lixisenatid und Sulfonylharnstoff Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff
DRI6012 NCT00299871	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
PDY6797	ja	abgeschlossen	5 und 6 Wochen	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	ja	abgeschlossen	1 Monat	Lixisenatid und Metformin Liraglutid und Metformin
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Insulin glargin / Lixisenatid Fixkombination Insulin glargin und Metformin
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid zur Hauptmahlzeit Lixisenatid zum Frühstück
PDY12625 NCT01596504 2012-000027-40	nein	rekrutierend	8 Wochen.	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Liraglutid und Insulin glargin und ggf. Metformin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Auflistung in Tabelle 4-9 entspricht dem Stand 13.03.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	Studie von Lixisenatid in Kombination mit Pioglitazon, welches in Deutschland einem Verordnungsausschluß unterliegt.
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	Studienabschluss voraussichtlich im Mai 2014, kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom. [Rekrutierungsstatus: 5367/9000 gescreened, 4114/5964 randomisiert].
EFC12382 NCT01632163	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase und ist voraussichtlich im März 2015 abgeschlossen.
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
ACT6011	Studiendauer mit 4 Wochen zu gering
DRI6012 NCT00299871	Studie zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmal täglicher und zweimal täglicher Gabe. Studiendauer mit 13 Wochen zu gering.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PDY 6797	Studie mit patientenindividueller Dosisanpassung von Lixisenatid mit einer Gabe QD oder BID. Diese Applikationsform entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung besteht für eine 1-mal tägliche Gabe von Lixisenatid.
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	Phase-2-Studie ohne Bericht zu patientenrelevanten Endpunkten. Studiendauer mit 1 Monat zu gering.
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
PDY12625 NCT01596504	Studie ohne *a priori* festgelegte und nutzenbewertungsrelevante Endpunkterhebung. Studie befindet sich momentan in der Rekruitierungsphase und ist voraussichtlich im Februar 2013 abgeschlossen.

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Bibliothek Cochrane durchgeführt. Es wurde in diesen Datenbanken ausschließlich nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lixisenatid gesucht. Die entsprechenden Suchstrategien sind im Anhang 4-B hinterlegt.

In MEDLINE wurden 7, in EMBASE 28 und in den Cochrane-Datenbanken 2 Treffer erzielt. Nach dem Ausschluss von Duplikaten verblieben 35 Treffer für das Screening nach Titel und Abstract. Hier wurden 35 Treffer ausgeschlossen, da es sich hauptsächlich um Konferenzabstracts handelte oder um Publikationen, Reviews oder Metaanalysen zu GLP-1-Rezeptoragonisten allgemein. Damit ergab die bibliographische Literatursuche keine weiteren Treffer zur Studienliste des pU aus Tabelle 4-10.

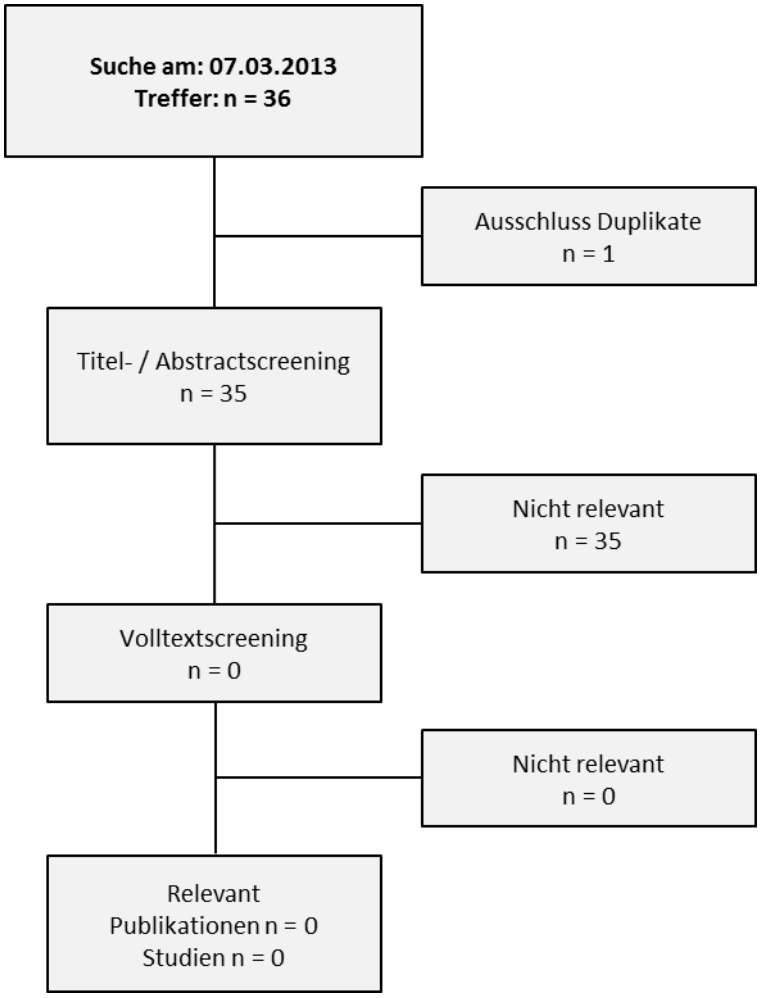

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	clinicaltrials.gov [3] ICTRP	ja	nein
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	clinicaltrials.gov [4] ICTRP	ja	nein
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	clinicaltrials.gov [5] ICTRP	ja	nein
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	clinicaltrials.gov [6] ICTRP	ja	nein
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	clinicaltrials.gov [7] ICTRP	ja	nein
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	clinicaltrials.gov [8] ICTRP	ja	nein

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	clinicaltrials.gov [9] ICTRP	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 0 auf.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	ja	ja	nein	ja [10]	ja [5]	nein
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	ja	ja	nein	ja [11]	ja [6]	nein
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	ja	ja	nein	ja [12]	ja [7]	nein
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	ja	ja	nein	ja [13]	ja [8]	nein
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	ja	ja	nein	ja [14]	ja [9]	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	ja	ja	nein	ja [15]	ja [3]	nein
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	ja	ja	nein	ja [16]	ja [4]	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

Tabelle 4-9 führt das umfassende Studienprogramm des pU auf. Ersichtlich ist, dass besonders das GetGoal-Programm alle Bereiche antihyperglykämischer Therapie, in welcher das zu bewertende Arzneimittel Lixisenatid gemäß der Fachinformation anwendbar ist [1], abdeckt. Bei der Mehrzahl der Studien handelt es sich, wie von der Zulassungsbehörde gefordert, um placebokontrollierte Studien [17]. Daher ist keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu den vom G-BA geforderten zweckmäßigen Vergleichstherapien [18] in einem direkten Vergleich abbildbar.

Aus Tabelle 4-12 gehen 7 Studien hervor, die in den folgenden Kapiteln zur Beschreibung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen werden. Da die beschriebene Suche keine zusätzlichen Treffer zur Studienliste des pU erbrachte, wird insbesondere in den Abschnitten der einzelnen indirekten Vergleiche auf eine nochmalige Suche nach „Lixisenatid“ verzichtet. Aus dem aufgeführten Studienpool gehen eindeutig die Studien des pU hervor, die das entspechende Therapieregime des jeweiligen Teilanwendungsgebietes abbilden und für den indirekten Vergleich in Frage kommen. Die folgenden Tabelle 4-13 zeigt dabei die Studien in einer Übersicht mit der Zuordnung zum jeweiligen Teilanwendungsgebiet und ihrer Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen. Auf diese Tabelle wird nachfolgend in allen Abschnitten verwiesen.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und deren Verwendung zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen

Studie	**Nutzen**	**Direkter Vergleich**	**Indirekter Vergleich**
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Teilanwendungsgebiet 1a	nein	nein
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Teilanwendungsgebiet 5	nein	nein
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Teilanwendungsgebiet 1a	nein	nein
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	Teilanwendungsgebiet 3	nein	Teilanwendungsgebiet 3
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	Teilanwendungsgebiet 5	nein	Teilanwendungsgebiet 5

Studie	Nutzen	Direkter Vergleich	Indirekter Vergleich
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	Teilanwendungsgebiet 1a	nein	Teilanwendungsgebiet 1a
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	Teilanwendungsgebiet 1a Teilanwendungsgebiet 7	Teilanwendungsgebiet 7	Teilanwendungsgebiet 1a

Die folgenden Abschnitte unter 4.3.1.3 dienen der Darstellung des Nutzens von Lixisenatid in der antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes bei erwachsenen Patienten. Unter dem Abschnitt 4.3.1.3.14 befindet sich die Subgruppenanalyse zur Patientenpopulation eines BMI > 30 kg/m^2. Diese Subgruppenanalyse ist zugleich der Zusatznutzennachweis im Teilanwendungsgebiet 7. Alle weiteren Zusatznutzennachweise werden, wie bereits erwähnt, durch indirekte Vergleiche erbracht und befinden sich im Abschnitt 4.3.2.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-14: 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** [a]
GetGoal-X NCT00707031	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit bestehender Metformintherapie einer stabilen Dosis von mindestens 1,5 g/Tag für mindestens 3 Monate vor Screening und einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screening-zeitpunkt	Lixisenatid und Metformin (n = 318) Exenatide und Metformin (n = 316)	Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, danach Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer Titration Exenatide 5 µg bid für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 10 µg bid bis zum Ende der Behandlungsdauer primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlänger-ung, 3 Tage Nachbeobachtung	122 Zentren in 18 Ländern 06/2008 – 11/2010	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - FPG, - Körpergewicht, - Anteil der Patienten, mit HbA1c < 7 % oder ≤ 6,5 %, - Gastrointestinale Nebenwirkungen, - Lebensqualität, - symptomatische, bestätigte Hypo-glykämien, - schwere symptomatische, bestätigte Hypo-glykämien

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** [a]
EFC10780 NCT00976937	RCT, doppeldummy, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit bestehender Metformintherapie einer stabilen Dosis von mindestens 1,5 g/Tag für mindestens 3 Monate vor Screening; adipös (Body mass index [BMI] ≥ 30 kg/m^2); im Alter von 18 Jahren bis jünger als 50 Jahren und einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screeningzeitpunkt	Lixisenatid und Metformin (n = 158) Sitagliptin und Metformin (n = 116)	Während einer 1-wöchigen Placebo Run-in Phase applizierten alle Patienten das volumenangepasste Placebo zu Lixisenatid 10 µg QD am Morgen innerhalb der Stunde vor dem Frühstück; sowie die 100 mg Kapsel des Sitagliptin Placebo am Morgen mit oder ohne Nahrungsaufnahme ca. zur selben Zeit jeden Tag in einer Einfachverblindung. Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer primäre Studiendauer 24 Wochen, 3 Tage Nachbeobachtung	92 Zentren in 13 Ländern 00/2009 – 03/2011	**Primär:** - HbA1c, - Körpergewicht **Sekundär:** - Absolute Veränderung HbA1c, - Absolute Veränderung Körpergewicht, - FPG, - Plasmaglukose, - C-Peptid, - Glukagon, - Proinsulin, - HOMA-IR, - HOMA-β, - Sicherheit und Verträglichkeit, - Entwicklung Anti-Lixisenatid-Antikörper

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** [a]
GetGoal-S NCT00713830	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit nicht ausreichender Kontrolle unter einem Sulfonylharnstoff allein (stabile Dosis für mindestens 3 Monate vor Screening) oder einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin (stabile Dosis für mindestens 3 Monate vor Screening von mindestens 1,5 g/Tag [ausgenommen mind. 0,75 g/Tag in Japan bzw. mind. 1,0 g/Tag in Südkorea]) und einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screening-zeitpunkt	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin (n = 574) Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin (n = 285)	1 Woche Run-in für Placebo, Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, danachErhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlängerung, 3 Tage Nachbeobachtung, durchschnittliche Studiendauer je Patient 79 Wochen	136 Zentren in 16 Ländern 07/2008 – 01/2011	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - Anteil der Patienten, die einen HbA1c < 7 % oder ≤ 6,5 % erreicht haben; - Körpergewicht; - FPG; - β-Zellfunktion kontrolliert anhand Homeostasis Model Assessment (HOMA-β); - 2-Stunden postprandial Plasmaglukose (PPG), - Glukagon, - Insulin, Proinsulin und C-Peptid nach standardisiertem Nahrungsaufnahmetest in einer Substudie mit allen Patienten in ausgewählten Zentren (annähernd 30 % aller randomisierten Patienten); - Sicherheit und

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** [a]
						Verträglichkeit von Lixisenatid; - Pharmakokinetik von Lixisenatid; - Entwicklung von Anti-Lixisenatid Antikörpern; - Anteil Patienten mit Notfalltherapie
GetGoal-L NCT00715624	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit nicht ausreichender Kontrolle unter Basalinsulin einer stabilen Dosierung (± 20 %) von mindestens 30 U/Tag für mindestens 2 Monate vor Screening und einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screeningzeitpunkt.	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin (n = 329) Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin (n = 167)	1 Woche Run-in für Placebo, Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer, für Placebo wurde das gleiche Titrationsschema verwendet primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlängerung, 3 Tage Nachbeobachtung, durchschnittliche Studiendauer je Patient entsprach 79 Wochen	111 Zentren in 15 Ländern 07/2008 – 02/2011	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - Körpergewicht; - 2-Stunden Postprandial Plasmaglukose (PPG); - Anteil der Patienten, die einen HbA1c < 7 % oder ≤ 6,5 % erreicht haben; - FPG; - Veränderung des selbsterhobenen 7-Punkte-Plasmaglukoseprofils (SMPG); - Veränderung der Dosierung von

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** [a]
						Basalinsulin bzw. Gesamtinsulindosis; - Sicherheit und Verträglichkeit von Lixisenatid; - Pharmakokinetik von Lixisenatid; - Entwicklung von Anti-Lixisenatid Antikörpern
GetGoal-M NCT00712673	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit bestehender Metformintherapie einer stabilen Dosis von mindestens 1,5 g/Tag für mindestens 3 Monate vor Screening und einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screening-zeitpunkt	Lixisenatid und Metformin (n = 255), morgendliche Gabe Lixisenatid und Metformin (n = 255), abendliche Gabe Placebo und Metformin (n = 170)	Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, danach Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer 1 Woche Run-in für Placebo primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlänger-ung, 3 Tage Nachbeobachtung	133 Zentren in 16 Ländern 06/2008 – 03/2011	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - Anteil der Patienten, mit HbA1c < 7 % oder ≤ 6,5 %, - FPG, - Plasmaglukose, Plasmainsulin, Glukagon, Proinsulin und C-Peptid nach standardisiertem Nahrungsaufnahme-test - Körpergewicht; - β-Zellfunktion kontrolliert anhand Homeostasis Model Assessment (HOMA-

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** [a]
						β); - *Fasting plasma insulin*; - Adinopectin; - Sicherheit und Verträglichkeit von Lixisenatid; - Pharmakokinetik von Lixisenatid; - Entwicklung von Anti-Lixisenatid Antikörpern
GetGoal-F1 NCT00763451	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit bestehender Metformintherapie einer stabilen Dosis von mindestens 1,5 g/Tag für mindestens 3 Monate vor Screening und einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screening-zeitpunkt	Lixisenatid und Metformin (n = 161), one-step Titration Lixisenatid und Metformin (n = 161), two-step Titration Placebo und Metformin (n = 162)	Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, danach Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer Titration Lixisenatid für 2 Wochen 10 µg und danach Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer 1 Woche Run-in für Placebo	75 Zentren in 15 Ländern 09/2008 – 01/2011	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - Anteil der Patienten, mit HbA1c < 7 % oder ≤ 6,5 %, - Körpergewicht; - FPG, - Sicherheit und Verträglichkeit von Lixisenatid; - Pharmakokinetik von Lixisenatid; - Entwicklung von Anti-Lixisenatid Antikörpern

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** [a]
				primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlänger-ung, 3 Tage Nachbeobachtung		
GetGoal-Duo1 NCT00975286	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnosti-ziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit nicht ausreichen-der Kontrolle unter Metformin von mindestens 1,5 g/Tag oder einer stabilen Kombination von Metformin von mindestens 1,5 g/Tag mit Sulfonylharn-stoffen oder Gliniden (die zu Beginn des run-in abgesetzt wurden) ind/oder TZDs bei einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screeningzeitpunkt.	Lixisenatid und Basalinsulin und Metformin und ggf. TZDs (n = 223) Placebo und Basalinsulin und Metformin und ggf. TZDs (n = 223)	Bis zu 14 Wochen Screeningperiode, welche eine bis zu 2 Wochen andauernde Screeningphase und 12 Wochen run-in Phase zur Einführung der Titration von Insulin glargin zusätzlich zu Metformin ± Thiazolidinedione (TZDs) umfasste. 1 Woche Run-in für Placebo, Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer, für Placebo wurde das gleiche Titrationsschema verwendet	140 Zentren in 25 Ländern 10/2009 – 08/2011	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - Anteil der Patienten, die einen HbA1c < 7 % oder ≤ 6,5 % erreicht haben; - Veränderung des selbsterhobenen 7-Punkte-Plasmaglukoseprofils (SMPG); - Körpergewicht; - Insulin glargin Dosierung; - Sicherheit und Verträglichkeit von Lixisenatid; - Entwicklung von Anti-Lixisenatid Antikörpern; - Behandlungszufrieden heit

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** [a]
				primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlänger-ung, 3 Tage Nachbeobachtung, durchschnittliche Studiendauer je Patient entsprach 79 Wochen		

[a] Zur Beschreibung der Studien werden alle erhobenen Endpunkte aufgeführt

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	**<Gruppe 3>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
GetGoal-X NCT00707031	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD + ≥ 1,5 g ≤ 3,0 g Metformin		Exenatide10 µg, s.c. bid + ≥ 1,5 g ≤ 3,0 g Metformin	Lixisenatid: Titration für 1 Woche mit 10 µg und für 1 Woche mit 15 µg Exenatide: Titration 5 µg bid für 4 Wochen
EFC10780 NCT00976937	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD + Metformin > 1,5 g; ≤ 3,0 g		Sitagliptin 100 mg + Metformin > 1,5 g; ≤ 3,0 g	1 Woche Placebo Run-in Lixisenatid: Titration für 1 Woche mit 10 µg und für 1 Woche mit 15 µg
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD + Sulfonylharnstoff Wirkstoff- und länderspezifische Dosierung[18] + < 1,5 g; ≥ 3,0 g Metformin		Placebo s.c. QD + Sulfonylharnstoff Wirkstoff- und länderspezifische Dosierung[18] + < 1,5 g; ≥ 3,0 g Metformin	Lixisenatid: Titration für 1 Woche mit 10 µg und für 1 Woche mit 15 µg Placebo 1 Woche Run-in Phase

[18] Insgesamt wurden in der Studie 9 unterschiedliche Wirkstoffe der Sulfonylharnstoffe verwendet: Glibenclamid, Glibenclamid MR, Gliclazid, Gliclazid LM, Glimepirid, Glipizid, Glipizid XL, Gliquidone, Tolbutamid. Diese wurde jeweils in ihren wirkstoffspezifischen sowie länderspezifischen Dosierungen angewendet. Im Einzelnen waren es folgende Dosierungen: Glibenclamid < 10 mg/Tag - ≥ 20 mg/Tag, Glibenclamid MR < 6 mg/Tag - ≥ 12 mg/Tag, Gliclazid < 160 mg/Tag - ≥ 320 mg/Tag, Gliclazid LM < 60 mg/Tag - ≥ 120 mg/Tag, Glimepirid < 4 mg/Tag - ≥ 8 mg/Tag, Glipizid ≥ 40 mg/Tag - <210 mg/Tag, Glipizid XL < 10 mg/Tag - ≥ 20 mg/Tag, Gliquidone < 60 mg/Tag - ≥ 90 mg/Tag, Tolbutamid < 1500 mg/Tag - ≥ 1500 mg/Tag

GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD + Basalinsulin patientenindividuelle Dosisanpassung + Metformin ≥ 1,5 g		Placebo s.c. QD + Basalinsulin patientenindividuelle Dosisanpassung + Metformin ≥ 1,5 g	Lixisenatid: Titration für 1 Woche mit 10 µg und für 1 Woche mit 15 µg Placebo 1 Woche Run-in Phase Die Patienten mussten seit mindestens 3 Monaten eine Therapie mit Basalinsulin vor der Studie erhalten haben, die eine stabile Dosis (±20%) von ≥30 U/Tag für mindestens 2 Monate vor dem Screeningzeitpunkt aufwies und fortlaufend während der Studie beibehalten wurde. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde die Dosis um 20 % abgesenkt, wenn der Patient einen HbA1c ≤ 7,5 % zum Screeningzeitpunkt aufwies, um das Risiko von Hypoglykämien zu vermindern. Danach und bei Nichtauftreten von Hypoglykämien wurde die Basalinsulindosierung durch den Untersucher zwischen Woche 4 und 12 erhöht bis auf das Niveau zum Screeningzeitpunkt, außer das Auftreten von Hypoglykämien widersprach diesem Vorgehen. Bei Patienten mit einem HbA1c > 7,5 % zum Screeningzeitpunkt wurde die Dosis des Basalinsulins unverändert (± 20 %) fortgeführt. Eine Metformintherapie ≥ 1,5 g/Tag, soweit vor der Studie bestehend, wurde unverändert fortgeführt.
GetGoal-M NCT00712673	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD; morgendliche Gabe + ≥ 1,5 g Metformin	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD; abendliche Gabe + ≥ 1,5 g Metformin	Placebo, s.c. QD + ≥ 1,5 g Metformin	Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, danach Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer 1 Woche Run-in für Placebo

GetGoal-F1 NCT00763451	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD; one-step Titration + ≥ 1,5 g Metformin	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD; two-step Titration + ≥ 1,5 g Metformin	Placebo, s.c. QD + ≥ 1,5 g sMetformin	Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, danach Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer Titration Lixisenatid für 2 Wochen 10 µg und danach Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer 1 Woche Run-in für Placebo
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD + Insulin glargin patientenindividuelle Dosisanpassung + Metformin ≥ 1,5 g + ggf. TZDs [19]		Placebo s.c. QD + Insulin glargin patientenindividuelle Dosisanpassung + Metformin ≥ 1,5 g + ggf. TZDs	Bis zu 14 Wochen Screeningperiode, welche eine bis zu 2 Wochen andauernde Screeningphase und 12 Wochen run-in Phase zur Einführung der Titration von Insulin glargin zusätzlich zu Metformin ± Thiazolidinedione (TZDs) umfasste. 1 Woche Run-in für Placebo, Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer, für Placebo wurde das gleiche Titrationsschema verwendet primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlänger-ung, 3 Tage Nachbeobachtung, durchschnittliche Studiendauer je Patient entsprach 79 Wochen

[19] Thiazolidinedione waren Pioglitazon und Rosiglitazon

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter [Jahre]** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Diabetesdauer [Jahre]** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c [%] zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht [kg] zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI [kg/m^2] zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
GetGoal-X NCT00707031	634	57,4 ± 9,9	46,7 / 53,3	6,76 ± 5,21	8,02 ± 0,79	k. A.	33,60 ± 6,40
Lixisenatid und Metformin	318	57,3 ± 9.2	52,5 / 47,5	6,78 ± 5,54	8,03 ± 0,80	k. A.	33,68 ± 6,28
Exenatide und Metformin	316	57,6 ± 10,7	40,8 /59,2	6,75 ± 4,87	8,02 ± 0,78	k. A.	33,51 ± 6,53
EFC10780 NCT00976937	319	43,1 ± 4,9	59,9 / 40,1	4,42 ± 3,70	8,27 ± 0,85	k. A.	36,76 ± 6,80
Lixisenatid und Metformin	158	42,7 ± 5,2	65,2 / 34,8	4,40 ± 3,86	8,28 ± 0,87	k. A.	36,76 ± 7,25
Sitagliptin und Metformin	161	43,4 ± 4,7	54,7 / 45,3	4,43 ± 3,56	8,25 ± 0,83	k. A.	36,76 ± 6,34
GetGoal-S NCT00713830	859	57,2 ± 9,9	49,5 / 50,5	9,36 ± 6,04	8,36 ± 0,82	k. A.	30,22 ± 6,62
Lixisenatid und Sulfonylharn-stoff und ggf. Metformin	574	57,0 ± 9,8	50,5 / 49,5	9,14 ± 5,96	8,37 ± 0,82	k. A.	30,13 ± 6,62
Placebo und Sulfonylharn-stoff und ggf. Metformin	285	57,8 ± 10,1	47,4 / 52,6	9,81 ± 6,20	8,32 ± 0,81	k. A.	30,42 ± 6,64

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter [Jahre]** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Diabetesdauer [Jahre]** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c [%] zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht [kg] zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI [kg/m^2] zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
GetGoal-L NCT00715624	859	57,2 ± 9,9	49,5 / 50,5	9,36 ± 6,04	8,36 ± 0,82	k.A.	30,22 ± 6,62
Lixisenatid und Basalinsulin und Metformin	574	57,0 ± 9,8	50,5 / 49,5	9,14 ± 5,96	8,37 ± 0,82	82,58 ± 21,88	30,13 ± 6,62
Placebo und Basalinsulin und Metformin	285	57,8 ± 10,1	47,4 / 52,6	9,81 ± 6,20	8,32 ± 0,81	84,52 ± 22,81	30,42 ± 6,64
GetGoal-M NCT00712673	680	54,7 ± 9,7	56,9 / 43,1	6,11 ± 5,17	8,17 ± 0,85	k.A.	33,04 ± 6,36
Lixisenatid und Metformin	510	54,6 ± 9,8	58,4 / 41,6	6,19 ± 5,32	8,18 ± 0,85	k.A.	32,97 ± 6,34
Placebo und Metformin	170	55,0 ± 9,4	52,4 / 47,6	5,87 ± 4,72	8,15 ± 0,86	k.A.	33,26 ± 6,44
GetGoal-F1 NCT00763451	482	56,1 ± 9,3	55,4 / 44,6	6,00 ± 4,40	8,16 ± 0,84	k.A.	32,47 ± 5,38
Lixisenatid und Metformin	322	55,0 ± 8,9	55,6 / 44,4	5,89 ± 4,24	8,17 ± 0,85	k.A.	32,53 ± 5,36
Placebo und Metformin	160	58,2 ± 9,8	55,0 / 45,0	6,22 ± 4,71	8,15 ± 0,84	k.A.	32,37 ± 5,45

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter [Jahre]** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Diabetesdauer [Jahre]** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c [%] zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht [kg] zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI [kg/m^2] zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
GetGoal-Duo1 NCT00975286	446	56,2 ± 9,9	50,2 / 48,2	6,00 ± 4,40	7,70 ± 0,53 [a]	k.A.	31,82 ± 6,32
Lixisenatid und Insulin glargin und Metformin und ggf. TZDs	223	56,4 ± 9,7	51,1 / 48,9	5,89 ± 4,24	7,69 ± 0,52 [a]	k.A.	31,99 ± 6,63
Placebo und Insulin glargin und Metformin und ggf. TZDs	223	56,1 ± 10,2	49,3 / 50,7	6,22 ± 4,71	7,70 ± 0,54 [a]	k.A.	31,65 ± 6,01

[a] HbA1c zu Untersuchung 12 / Woche -1 der Studie GetGoal-Duo1 (NCT00975286)

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

Alle Phase-III-Studien fußen auf einem kontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Design. Ein Doppelblind-Design wurde in 7 von 8 Phase-III–Studien benutzt. Bei der Studie EFC6019 wurde ein offenes Design gewählt, weil ein Placebo des aktiven Komparators nicht erhältlich war. Das primäre Studienziel der 7 Phase-III Studien war der Nachweis der Wirksamkeit der glykämischen Kontrolle durch Lixisenatid mittels der Reduktion von glykolisiertem Hämoglobien (HbA1c) als add-on Therapie nach 24 Wochen. Die Wirksamkeit auf Köpergewicht und andere Glukoseparameter waren sekundäre Studienziele. Die Patientencharakteristika waren sehr homogen über alle Studien.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
GetGoal-X NCT00707031	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktivkontrollierte RCT. Das Verzerrungspotential der RCT GetGoal-X (NCT00707031) wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Zufallsliste im Verhältnis 1:1 mittels IVRS. Die Studie war offen und Patienten und Behandler somit nicht verblindet in Bezug auf die Studienmedikation, jedoch waren die Endpunkterheber verblindet. Eine Verblindung war auf Grund der unterschiedlichen Applikationsschemata auch nicht möglich. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung auch andere Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren lassen sich nicht identifizieren. In der Gesamtschau bleibt somit eine Einstufung zu einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene erhalten.

EFC10780

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppeldummy, aktivkontrollierte RCT. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Zufallsliste im Verhältnis 1:1 mittels IVRS. Die Studie weist ein doppeldummy Design auf und war somit verblindet sowohl für Patienten als auch Behandler. Auch waren die Endpunkterheber verblindet. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung auch andere Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren lassen sich nicht identifizieren. Das Verzerrungspotential der RCT EFC10780 (NCT00976937) wird damit als niedrig eingestuft.

GetGoal-S

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Das Verzerrungspotential der RCT GetGoal-S (NCT00713830) wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:2 mittels IVRS. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung. Ein leichtes Verzerrungspotential ergibt sich auf Basis der Verblindung, da diese zwar für die Behandlung mit Lixisenatid bzw. Placebo gegeben war, jedoch nicht in Bezug auf das Volumen der jeweiligen Medikation. Jedoch waren Teilnehmer, Behandler und Untersucher über die gesamte Zeit der Studie verblindet in Bezug auf den Behandlungsstatus. In der Gesamtschau bleibt eine Einstufung zu einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene erhalten.

GetGoal-L

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Das Verzerrungspotential der RCT GetGoal-L (NCT00715624) wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 mittels IVRS. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung. Ein leichtes Verzerrungs¬potential ergibt sich auf Basis der Verblindung, da diese zwar für die Behandlung mit Lixisenatid bzw. Placebo gegeben war, jedoch nicht in Bezug auf das Volumen der jeweiligen Medikation. Jedoch waren Teilnehmer, Behandler und Untersucher über die gesamte Zeit der Studie verblindet in Bezug auf den Behandlungsstatus. In der Gesamtschau bleibt eine Einstufung zu einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene erhalten.

GetGoal-M

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Zufallsliste Verhältnis von 3:1:3:1 mittels IVRS. Die Studie weist ein doppelblindes Design auf und war somit verblindet sowohl für Patienten als auch Behandler. Auch waren die Endpunkterheber verblindet. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung, auch andere Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren lassen sich nicht identifizieren. Das Verzerrungspotential der RCT GetGoal-M (NCT00712673) wird damit als niedrig eingestuft.

GetGoal-F1

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Zufallsliste im Verhältnis 2:1:2:1 mittels IVRS. Die Studie weist ein doppelblindes Design auf und war somit verblindet sowohl für Patienten als auch Behandler. Auch waren die Endpunkterheber verblindet. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung auch andere Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren lassen sich nicht identifizieren. Das Verzerrungspotential der RCT EFC10780 (NCT00976937) wird damit als niedrig eingestuft.

GetGoal-Duo1

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Zufallsliste im Verhältnis 1:1 mittels IVRS. Die Studie weist ein doppelblindes Design auf und war somit verblindet sowohl für Patienten als auch Behandler. Auch waren die Endpunkterheber verblindet. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung auch andere Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren lassen sich nicht identifizieren. Das Verzerrungspotential der RCT EFC10780 (NCT00976937) wird damit als niedrig eingestuft.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtmortalität	Morbidität	Lebensqualität	Unerwünschte Arzneimittel-wirkungen
GetGoal-X NCT00707031	ja	ja	ja	ja
EFC10780 NCT0097693	ja	ja	nein	ja
GetGoal-S NCT00713830	ja	ja	nein	ja
GetGoal-L NCT00715624	ja	ja	nein	ja
GetGoal-M NCT00712673	ja	ja	nein	ja
GetGoal-F1 NCT00763451	ja	ja	nein	ja
GetGoal-Duo1 NCT00975286	ja	ja	nein	ja

Die in der Tabelle 4-18 dargestellten und zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunktkategorien beruhen auf folgenden Ausprägungen.

Tabelle 4-19: Im Dossier berichtete patientenrelevante Endpunkte der eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Nutzendarstellung

Endpunktkategorie und Ausprägung	**GetGoal-X NCT00707031**	**EFC10780 NCT0097693**	**GetGoal-S NCT00713830**	**GetGoal-L NCT00715624**	**GetGoal-M NCT00712673**	**GetGoal-F1 NCT00763451**	**GetGoal-Duo1 NCT00975286**
Morbidität							
Körpergewicht (Veränderung zur Baseline)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (zur Baseline)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
HbA1c (Veränderung zur Baseline)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 %	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen							
Bestätigte, symptomatische, Hypoglykämien	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Unerwünschten Ereignisse (Gesamtereignisse)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Endpunktkategorie und Ausprägung	**GetGoal-X NCT00707031**	**EFC10780 NCT0097693**	**GetGoal-S NCT00713830**	**GetGoal-L NCT00715624**	**GetGoal-M NCT00712673**	**GetGoal-F1 NCT00763451**	**GetGoal-Duo1 NCT00975286**
Lebensqualität							
PAGI-QOL	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Mortalität							
Gesamtmortalität	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Tabelle 4-20: Im Dossier berichtete patientenrelevante Endpunkte der eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Zusatznutzendarstellung in indirekten Vergleichen

Endpunktkategorie und Ausprägung	**GetGoal-X NCT00707031**	**EFC10780 NCT0097693**	**GetGoal-S NCT00713830**	**GetGoal-L NCT00715624**
Morbidität				
Körpergewicht (Veränderung zur Baseline)	ja	ja	ja	ja
Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (zur Baseline)	nein	nein	nein	nein
HbA1c (Veränderung zur Baseline)	ja	ja	ja	ja
Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 %	nein	nein	nein	nein
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen				
Bestätigte, symptomatische, Hypoglykämien	ja	ja	ja	ja
Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien	nein	nein	nein	nein
Unerwünschten Ereignisse (Gesamtereignisse)	ja	ja	nein	nein
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	ja	ja	ja	Ja
Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse	ja	ja	nein	nein
Unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse	nein	nein	nein	nein
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	nein	nein	nein	nein
Lebensqualität				
PAGI-QOL	nein	nein	nein	nein
Mortalität				
Gesamtmortalität	nein	nein	nein	nein

4.3.1.3.1 Bestätigte, symptomatische Hypoglykämien – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von bestätigte, symptomatische Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit typischen klinischen Symptomen (wie z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Dokumentation einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasmaglukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien gewertet. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)

Studie	Operationalisierung
EFC10780 NCT00976937	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit typischen klinischen Symptomen (wie z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Dokumentation einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasmaglukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien gewertet. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)
GetGoal-S NCT00713830	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit typischen klinischen Symptomen (wie z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Dokumentation einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasmaglukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien gewertet. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)
GetGoal-L NCT00715624	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit typischen klinischen Symptomen (wie z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Dokumentation einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasmaglukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien gewertet. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)
GetGoal-M NCT00712673	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit typischen klinischen Symptomen (wie z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Dokumentation einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasmaglukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien gewertet. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-F1 NCT00763451	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit typischen klinischen Symptomen (wie z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Dokumentation einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasmaglukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien gewertet. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit typischen klinischen Symptomen (wie z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Dokumentation einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasmaglukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien gewertet. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential von GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Bestätigte, symptomatische Hypoglykämien**	**Lixisenatid**	**Vergleichsarm**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n = 318)	Exenatide + Metformin (n = 316)
	Gesamtpatientenjahre	431,47	420,63
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	15	38
	Prozentualer Anteil (%)	4,7	12,0
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	3,5	9,0
	Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	-7,3 [-11,8%; -3,1%] p = 0,0009	
	OR [95 % KI]	0,36 [0,19; 0,67] p = 0,0009	
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Gesamtpatientenjahre	69,5	73,6
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	1	3
	Prozentualer Anteil (%)	0,63	1,86
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	1,4	4,1
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Sitagliptin (%) [95%KI]	-1,23 [-4.78%; 1,81%] p = 0,32	
	OR [95 % KI]	0,34 [0,03; 3,26] p = 0,32	

Studie	Bestätigte, symptomatische Hypoglykämien	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 574)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 285)
	Gesamtpatientenjahre	829,5	410,6
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	111	43
	Prozentualer Anteil (%)	19,3	15,1
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	13,4	10,5
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo [95 % KI]	4,2 [-1,3%; 9,3%] p = 0,13	
	OR [95 % KI]	1,35 [0,92; 1,98] p = 0,13	
GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 328)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 167)
	Gesamtpatientenjahre	442,7	231,2
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	138	65
	Prozentualer Anteil (%)	42,1	38,9
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	31,2	28,1
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Placebo (%) [95%KI]	3,2 [-6,1%; 12,1%] p = 0,50	
	OR [95 % KI]	1,14 [0,78; 1,67] p = 0,50	
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 510)	Placebo + Metformin (n= 170)
	Gesamtpatientenjahre	742,01	255,29
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	39	4
	Prozentualer Anteil (%)	7,6	2,4
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	5,3	1,6
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Placebo (%) [95%KI]	5,3 [1,3%; 8,4%] p = 0,014	
	OR [95 % KI]	3,44 [1,21; 9,76] p = 0,014	

Studie	Bestätigte, symptomatische Hypoglykämien	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 322)	Placebo + Metformin (n= 160)
	Gesamtpatientenjahre	468,4	241,5
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	16	10
	Prozentualer Anteil (%)	5,0	6,3
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	3,4	4,1
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	-1,3 [-6,5%; 2,8%] p = 0,56	
	OR [95 % KI]	0,78 [0,35; 1,77] p = 0,56	
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)	Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Gesamtpatientenjahre	96,9	101,6
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	50	30
	Prozentualer Anteil (%)	22,4	13,5
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	51,6	29,5
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	9,0 [1,9%; 16,1%] p = 0,014	
	OR [95 % KI]	1,86 [1,13; 3,06] p = 0,014	

GetGoal-X

Die Ergebnisse aus GetGoal-X zeigen einen deutlichen Unterschied im Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zu Gunsten von Lixisenatid. Hypoglykämien mit einem bestätigten Blutglukosewert <60 mg/dl wurden bei Therapie mit Lixisenatid bei 15 Patienten (4,7%) beobachtet, wobei bei Exenatide 38 Patienten (12,0%) hypoglykämische Episoden erfuhren. Der Unterschied blieb auch bezogen auf die Gesamtpatientenzahlen als Ereignisse pro 100 Patientenjahren mit 3,5 in der Behandlung mit Lixisenatid im Vergleich zu 9,0 bei Exenatide bestehen.

EFC10780

Die Anzahl von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien eines bestätigten Blutglukosewertes < 60 mg/dl war mit einem Patient (0,6 %) während der Behandlung mit Lixisenatid niedriger als unter der Behandlung mi Sitagliptin (drei Patienten ≡ 1,9 %). Jedoch besteht keine statistische Signifikanz. Auch der Wert für hypoglykämische Ereignisse je 100 Patientenjahre unter Lixisenatid (1,4) ist niedriger als unter Sitagliptin (4,1).

GetGoal-S

Die Anzahl von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien eines bestätigten Blutglukosewertes < 60 mg/dl waren mit 111 (19,3 %) höher in der Behandlung mit Lixisenatid gegenüber der Placebo-Behandlung mit 43 (15,1 %). Auch der Wert für hypoglykämische Ereignisse je 100 Patientenjahren unter Lixisenatid (13,4) ist etwas höher als unter Placebo (10,5).

GetGoal-L

Die Anzahl von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien eines bestätigten Blutglukosewertes < 60 mg/dl waren mit 138 (42,1 %) unwesentlich höher in der Behandlung mit Lixisenatid gegenüber der Placebo-Behandlung mit 65 (38,9 %). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant mit einem OR von 1,14 (95 % KI 0,78; 1,67).

GetGoal-M

Die Anzahl von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien eines bestätigten Blutglukosewertes < 60 mg/dl waren mit 39 (7,6 %) höher in der Behandlung mit Lixisenatid gegenüber der Placebo-Behandlung mit 4 (2,4 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant. Der Wert für hypoglykämische Ereignisse je 100 Patientenjahre war unter Lixisenatid (5,3) ebenfalls höher als unter Placebo (1,6).

GetGoal-F1

Der prozentuale Anteil von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien eines bestätigten Blutglukosewertes < 60 mg/dl waren mit 5% (16 Patienten) niedriger in der Behandlung mit Lixisenatid gegenüber der Placebo-Behandlung mit 6,3% (10 Patienten). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Der Wert für hypoglykämische Ereignisse je 100 Patientenjahre war unter Lixisenatid (3,4) ebenfalls geringer als unter Placebo (4,1).

GetGoal-Duo1

Die Anzahl von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien eines bestätigten Blutglukosewertes < 60 mg/dl waren mit 50 (22,4 %) höher in der Behandlung mit Lixisenatid gegenüber der Placebo-Behandlung mit 30 (13,5 %), und ist statistisch signifikant. Auch der Wert für hypoglykämische Ereignisse je 100 Patientenjahre unter Lixisenatid (51,6) war höher als unter Placebo (29,5).

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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 Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien – RCT

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

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

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

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

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämie

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte (Fremdhilfe). Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale erfüllt sein: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig war, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie auch die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse erfüllten.
EFC10780 NCT00976937	Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte (Fremdhilfe). Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale erfüllt sein: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig war, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie auch die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse erfüllten.
GetGoal-S NCT00713830	Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte (Fremdhilfe). Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale erfüllt sein: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig war, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie auch die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
	erfüllten.
GetGoal-L NCT00715624	Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte (Fremdhilfe). Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale erfüllt sein: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig war, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie auch die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse erfüllten.
GetGoal-M NCT00712673	Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte (Fremdhilfe). Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale erfüllt sein: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig war, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie auch die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse erfüllten.
GetGoal-F1 NCT00763451	Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte (Fremdhilfe). Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale erfüllt sein: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig war, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie auch die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
	erfüllten.
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte (Fremdhilfe). Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale erfüllt sein: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig war, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie auch die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse erfüllten.

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential von GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach

dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien**	**Lixisenatid**	**Vergleichsarm**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n = 318)	Exenatide + Metformin (n = 316)
	Gesamtpatientenjahre	431,47	420,63
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	0	0
	Prozentualer Anteil (%)	0	0
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	0	0
	Differenz der Anteile gegenüber Exenatide [95 % KI]	0 [-1,2%; 1,2%] p = 1	
	OR [95 % KI]	nicht definiert	
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Gesamtpatientenjahre	69,5	73,6
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	0	0
	Prozentualer Anteil (%)	0	0
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	0	0
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Sitagliptin (%) [95%KI]	0 [-2,3%; 2,4%]	
	OR [95 % KI]	nicht definiert	
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 574)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 285)
	Gesamtpatientenjahre	829,5	410,6
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	1	0
	Prozentualer Anteil (%)	0,24	0
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	0,2	0
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	0,2 [-1,2%; 1,0%] p = 0,48	
	OR_{Peto} [95 % KI]	4,47 [0,07; 286,9]	

Studie	Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 328)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 167)
	Gesamtpatientenjahre	442,7	231,2
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	7	1
	Prozentualer Anteil (%)	2,1	0,6
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	1,6	0,4
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Placebo (%) [95%KI]	1,5 [-1,2%; 3,9%] p = 0,20	
	OR [95 % KI]	3,62 [0,44; 29,67] p = 0,20	
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 510)	Placebo + Metformin (n= 170)
	Gesamtpatientenjahre	742,01	255,29
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	0	0
	Prozentualer Anteil (%)	0	0
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	0	0
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Placebo (%) [95%KI]	0 [-2,1%; 0,8%] p = 1	
	OR [95 % KI]	nicht definiert	-
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 322)	Placebo + Metformin (n= 160)
	Gesamtpatientenjahre	468,4	241,5
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	0	0
	Prozentualer Anteil (%)	0	0
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	-	-
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	0 [-2,3%; 1,2%] p = 1	
	OR [95 % KI]	nicht definiert	

Studie	Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)	Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Gesamtpatientenjahre	96,9	101,6
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	1	0
	Prozentualer Anteil (%)	0,4	0,0
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien pro 100 Patientenjahren	1,0	0,0
	Differenz der prozentualen Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	0,4 [-1,3%; 2,5%] p = 0,32	
	OR_{Peto} [95 % KI]	7,40 [0,15; 372,4]	

GetGoal-X

Es wurden keine bestätigten, symptomatischen, schweren Hypoglykämien im Studienverlauf von GetGoal-X berichtet weder für Lixisenatid noch für Exenatide.

EFC10780

In der Studie EFC10780 erfuhr kein Patient eine symptomatisch schwere Hypoglykämie mit einem gemessenen Blutglukosewert von weniger als 36 mg/dl.

GetGoal-S

1 Patient unter der Therapie mit Lixisenatid in GetGoal-S erlitt eine symptomatische, schwere Hypoglykämie mit einem gemessenen Blutglukosewert < 36 mg/dl. Ein solches Ereignis trat bei keinem Patienten in der Placebogruppe auf.

GetGoal-L

Sieben Patienten unter der Therapie mit Lixisenatid in der Studie GetGoal-L erlitten eine symptomatische, schwere Hypoglykämie mit einem gemessenen Blutglukosewert < 36 mg/dl gegenüber nur einem Patient in der Placebogruppe. Dieses Ergebnis ist allerdings statistisch nicht signifikant OR = 3,62 [95% KI = (0,44; 29,67); p = 0,20].

GetGoal-M

Kein Patient der Studie GetGoal-M wies eine symptomatische schwere Hypoglykämie mit einem gemessenen Blutglukosewert < 36 mg/dl auf.

GetGoal-F1

Kein Patient der Studie GetGoal-M wies eine symptomatische schwere Hypoglykämie mit einem gemessenen Blutglukosewert < 36 mg/dl auf.

GetGoal-Duo1

Nur ein Patient unter der Therapie mit Lixisenatid in der Studie GetGoal-Duo1 erlitt eine symptomatische, schwere Hypoglykämie mit einem gemessenen Blutglukosewert < 36 mg/dl gegenüber keinem Patienten in der Placebogruppe. Dieses Ergebnis besitzt auf deskriptiver Ebene aber keine Signifikanz.

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.3 Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Körpergewicht (Veränderung zur Baseline)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
EFC10780 NCT00976937	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
GetGoal-S NCT00713830	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
GetGoal-L NCT00715624	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
GetGoal-M NCT00712673	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GetGoal-F1 NCT00763451	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential von GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Körpergewicht (Veränderung von Baseline) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n = 318)	Exenatide + Metformin (n = 316)
	Baseline		
	Anzahl	295	296
	Mittelwert (SD)	94,51 (19,37)	96,69 (22,80)
	Median	92,50	93,00
	Min : Max	51,3 : 176,0	51,2 : 192,8
	Woche 24		
	Anzahl	295	297
	Mittelwert (SD)	91,68 (18,92)	92,93 (22,33)
	Median	89,30	91,00
	Min : Max	48,0 : 176,0	50,0 : 185,3
	Veränderung von Baseline		
	Anzahl	295	297
	Mittelwert	- 2,83 (2,98)	- 3,76 (4,08)
	Median	- 2,60	- 3,35
	Min : Max	- 13,0 : 9,8	- 24,2 : 5,0
	LS Mittelwert (SE)	- 2,96 (0,231)	- 3,98 (0,232)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Exenatide [95 % KI]	1,02 (0,286) [0,456, 1,581]	

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid	Vergleichsarm
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Baseline		
	Anzahl	152	160
	Mittelwert (SD)	98,73 (23,89)	100,33 (23,65)
	Median	94,65	97,15
	Min : Max	54,4 : 180,6	59,3 : 180,8
	Woche 24		
	Anzahl	152	160
	Mittelwert (SD)	96,5 (23,61)	99,43 (24,00)
	Median	92,25	97,35
	Min : Max	53,4 : 174,3	57,8 : 183,0
	Veränderung von Baseline		
	Anzahl	152	160
	Mittelwert	- 2,24 (3,46)	- 0,89 (3,37)
	Median	- 1,60	- 0,50
	Min : Max	- 17,0 : 5,6	- 11,0 : 8,5
	LS Mittelwert (SE)	- 2,51 (0,294)	- 1,17 (0,304)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Sitagliptin [95 % KI]	- 1,34 (0,388) [- 2,101, - 0,575]	

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 570)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 286)
	Baseline		
	Anzahl	554	278
	Mittelwert (SD)	82,58 (21,88)	84,52 (22,81)
	Median	78,00	80,85
	Min : Max	45,7 : 200,4	45,3 : 166,8
	Woche 24		
	Anzahl	554	278
	Mittelwert (SD)	80,91 (21,37)	83,63 (22,98)
	Median	76,75	80,20
	Min : Max	44,6 : 191,4	45,5 : 168,6
	Veränderung von Baseline		
	Anzahl	554	278
	Mittelwert	- 1,67 (3,08)	- 0,89 (2,48)
	Median	- 1,30	- 1,00
	Min : Max	- 16,9 : 16,3	- 12.4 : 14.1
	LS Mittelwert (SE)	- 1,76 (0,202)	- 0,93 (0,234)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Placebo [95 % KI]	- 0,84 (0,211) [- 1,250, - 0,421] p < 0,0001	

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 327)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 166)
	Baseline		
	Anzahl	311	161
	Mittelwert (SD)	87,39 (20,00)	89,11 (21,00)
	Median	85,70	85,90
	Min : Max	46,5 : 157,8	50,2 : 160,5
	Woche 24		
	Anzahl	311	161
	Mittelwert (SD)	86,05 (19,84)	89,01 (20,86)
	Median	84,00	84,50
	Min : Max	46,0 : 158,5	52,0 : 160,0
	Veränderung von Baseline		
	Anzahl	311	161
	Mittelwert	- 1,33 (2,90)	- 0,10 (2,57)
	Median	- 1,00	0,00
	Min : Max	- 11,5 : 6,7	- 10,9 : 9,4
	LS Mittelwert (SE)	- 1,80 (0,246)	- 0,52 (0,293)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Placebo [95 % KI]	- 1,28 (0,269) [- 1,803, - 0,747] p < 0,0001	

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid		Vergleichsarm
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid + Metformin Injektion, morgens (n= 255)	Lixisenatid + Metformin Injektion, abends (n= 255)	Placebo + Metformin (n= 170)
	Baseline			
	Anzahl	248	249	168
	Mittelwert (SD)	90,14 (21,04)	89,01 (20,72)	90,40 (20,12)
	Median	86,75	87,00	90,05
	Min : Max	51,0 : 152,2	49,9 : 168,0	50,9 : 156,3
	Woche 24			
	Anzahl	248	249	168
	Mittelwert (SD)	88,07 (20,79)	86,85 (19,84)	88,60 (19,45)
	Median	85,08	85,00	87,50
	Min : Max	49,4 : 151,9	48,8 : 168,0	50,0 : 145,9
	Veränderung zur Baseline			
	Anzahl	248	249	168
	Mittelwert	-2,08 (3,14)	-2,16 (3,49)	-1,80 (3,14)
	Median	-1,70	-1,50	-1,65
	Min : Max	-18,0 : 7,0	-16,5 : 11,5	-15,5 : 6,0
	LS Mittelwert (SE)	-2,01 (0,234)	-2,02 (0,236)	-1,64 (0,269)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Placebo [95 % KI]	-0,38 (0,314) [-0,995; 0,239] p = 0,2293	-0,39 (0,315) [-1,006; 0,230] p = 0,2181	

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid		Vergleichsarm
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid + Metformin Two-Step Titration (n= 160)	Lixisenatid + Metformin One-Step Titration (n= 160)	Placebo + Metformin (n= 159)
	Baseline			
	Anzahl	155	158	158
	Mittelwert (SD)	88,08 (16,77)	90,30 (19,01)	87,86 (17,31)
	Median	87,80	87,55	85,40
	Min : Max	58,2 : 140,5	55,0 : 165,0	51,5 : 172,0
	Woche 24			
	Anzahl	155	158	158
	Mittelwert (SD)	85,42 (16,80)	87,68 (18,67)	86,25 (17,35)
	Median	85,10	84,55	83,50
	Min : Max	56,5 : 139,0	52,0 : 154,0	48,6 : 172,0
	Veränderung zur Baseline			
	Anzahl	155	158	158
	Mittelwert	-2,66 (2,80)	-2,62 (3,25)	-1,61 (3,05)
	Median	-2,40	-2,17	-1,40
	Min : Max	-12,8 : 5,8	-16,9 : 8,0	-11,4 : 8,9
	LS Mittelwert (SE)	-2,68 (0,385)	-2,63 (0,389)	-1,63 (0,385)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Placebo [95 % KI]	-1,05 (0,345) [-1,727; -0,371] p = 0,0025	-1,00 (0,349) [-1,687; -0,317] p = 0,0042	

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)	Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Baseline		
	Anzahl	217	220
	Mittelwert (SD)	87,47 (21,98)	86,74 (20,54)
	Median	84,40	85,10
	Min : Max	47,5 : 169,4	45,6 : 187,3
	Woche 24		
	Anzahl	217	220
	Mittelwert (SD)	87,45 (22,25)	87,54 (20,74)
	Median	84,00	86,75
	Min : Max	49,0 : 173,0	45,7 : 183,2
	Veränderung von Baseline		
	Anzahl	217	220
	Mittelwert	-0,02 (2,76)	0,80 (2,85)
	Median	0,00	0,60
	Min : Max	-8,0 : 7,9	-9,5 : 12,8
	LS Mittelwert (SE)	0,28 (0,331)	1,16 (0,330)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Placebo [95 % KI]	- 0,89 (0,272) [- 1,423, - 0,353] p = 0,0012	

GetGoal-X

In der Studie GetGoal-X war einer geringerer Gewichtsverlust der Patienten einer Therapie mit Lixisenatid (durchschnittlich – 2,96 kg) gegenüber Exenatide (durchschnittlich – 3,98 kg) zu beobachten. Die durchschnittliche Differenz des Gewichtsverlustes beträgt 1,02 kg und ist statitisch signifikant (95 % KI 0,456, 1,581).

EFC10780

In der Studie EFC10780 war zu beobachten, dass das Körpergewicht der Probanden nach der Behandlung mit Lixisenatid stärker abnahm (- 2,24 kg) als nach der Behandlung mit Sitagliptin (- 1,17 kg). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

GetGoal-S

In der Studie GetGoal-S war eine signifikante Verringerung des Gewichts der Patienten einer Therapie mit Lixisenatid (durchschnittlich – 1,76 kg) gegenüber Placebo (durchschnittlich - 0,93 kg) zu beobachten. Die durchschnittliche Differenz des Gewichtsverlustes beträgt - 0,84 kg [95 % KI (- 1,250, - 0,421), p < 0,0001].

GetGoal-L

In der Studie GetGoal-L war zu beobachten, dass sich das Körpergewicht der Probanden nach der Behandlung mit Lixisenatid statistisch signifikant und relevant zum Besseren veränderte (Abnahme) als nach der Placebo-Behandlung (Stillstand). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

GetGoal-M

In der Studie GetGoal-M war zu beobachten, dass sich das Körpergewicht der Probanden nach der Behandlung mit Lixisenatid zum Besseren veränderte als nach der Placebo-Behandlung. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

GetGoal-F1

In der Studie GetGoal-F1 war zu beobachten, dass sich das Körpergewicht der Probanden nach der Behandlung mit Lixisenatid statistisch signifikant zum Besseren veränderte als nach der Placebo-Behandlung. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

GetGoal-Duo1

In der Studie GetGoal-Duo1 war zu beobachten, dass das Körpergewicht der Probanden nach der Behandlung mit Lixisenatid in etwas gleich blieb, sich während der Placebo-Behandlung erhöhte. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.4 Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (zur Baseline) – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (zur Baseline)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
EFC10780 NCT00976937	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
GetGoal-S NCT00713830	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
GetGoal-L NCT00715624	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
GetGoal-M NCT00712673	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GetGoal-F1 NCT00763451	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Messung des Körpergewichts im vorgegebenen Intervall der geplanten Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (zur Baseline) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential von GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach

dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (von Baseline) 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 Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (von Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Körpergewicht (kg)**	**Lixisenatid**	**Vergleichs-intervention**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n = 315)	Exenatide + Metformin (n = 315)
	Anzahl	295	297
	Anzahl Patienten ≥ 5 % Gewichtsverlust	74	93
	Prozentualer Anteil (%)	25,1	31,4
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	-6,2 [-13,4%; 1,0%] p = 0,09	
	OR [95 % KI]	0,73 [0,51; 1,05] p = 0,09	
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Anzahl	152	160
	Anzahl Patienten ≥ 5 % Gewichtsverlust	28	19
	Prozentualer Anteil (%)	18,4	11,9
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Sitagliptin [95 % KI]	6,5 % [-1,38 %; 14,36 %]	
	OR [95 % KI]	1,68 [0,89; 3,15] p = 0,11	

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid	Vergleichs-intervention
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 570)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 286)
	Anzahl	554	278
	Anzahl Patienten ≥ 5 % Gewichtsverlust	80	20
	Prozentualer Anteil (%)	14,4	7,2
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	7,2 % [2,8%; 11,4%] p = 0,002	
	OR [95 % KI]	2,18 [1,30; 3,64] p = 0,002	
GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 327)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 166)
	Anzahl	311	161
	Anzahl Patienten ≥ 5 % Gewichtsverlust	41	5
	Prozentualer Anteil (%)	13,2	3,1
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95%KI]	10,1 [4,9%; 14,9%]	p = 0,0003
	OR [95 % KI]	4,74 [1,83; 12,24] p = 0,001	

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid		Vergleichs-intervention
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid + Metformin Injektion, morgens (n= 255)	Lixisenatid + Metformin Injektion, abends (n= 255)	Placebo + Metformin (n= 170)
	Anzahl	248	249	168
	Anzahl Patienten ≥ 5 % Gewichtsverlust	37	48	19
	Prozentualer Anteil (%)	14,9	19,3	11,3
	Differenz der Anteile gegennüber Placebo (%) [95%KI]	3,6 [-3,3%; 0,1%]	8,0 [0,8%; 14,7%]	
	OR [95 % KI]	1,38 [0,76; 2,49]	1,87 [1,06; 3,32]	
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid + Metformin Two-Step Titration (n= 160)	Lixisenatid + Metformin One-Step Titration (n= 160)	Placebo + Metformin (n= 159)
	Anzahl	155	158	158
	Anzahl Patienten ≥ 5 % Gewichtsverlust	40	31	24
	Prozentualer Anteil (%)	25,8	19,6	15,2
	Differenz der Anteile gegennüber Placebo (%) [95 % KI]	10,6 [1,7%; 19,6%]	4,4 [-4,0%; 12,9%]	
	OR [95 % KI]	1,94 [1,11; 3,41]	1,36 [0,76; 2,45]	
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)		Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Anzahl	217		220
	Anzahl Patienten ≥ 5 % Gewichtsverlust*	11		7
	Prozentualer Anteil (%)	5,1%		3,2%
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	1,9 [-2,0%; 6,1%] p = 0,32		
	OR [95 % KI]	1,63 [0,62; 4,27]		

GetGoal-X

Der Anteil der Patienten mit einem Gewichtsverlust von 5 % und mehr war geringer im Lixisenatid-Studienarm (25,1 %) als nach der Behandlung mit Exenatide (31,3 %). Das OR beträgt 0,73 [95 % KI 0,51; 1,05].

EFC10780

Der Anteil der Patienten mit einem Gewichtsverlust von 5 % und mehr ist im Lixisenatid-Studienarm höher (18,4 %) als nach der Behandlung mit Sitagliptin (11,9 %). Statistische Signifikanz besteht jedoch nicht.

GetGoal-S

Der Anteil der Patienten mit einem Gewichtsverlust von 5 % und mehr war statistisch signifikant höher im Lixisenatid-Studienarm (14,4 %) als nach der Behandlung mit Placebo (7,2 %). Das OR beträgt 2,18 [95 % KI 1,30; 3,64].

GetGoal-L

Der Anteil der Patienten mit einem Gewichtsverlust von 5 % und mehr war statistisch signifikant höher im Lixisenatid-Studienarm (13,2 %) als nach der Behandlung mit Placebo (3,1 %). Das OR beträgt 4,74 [95 % KI 1,83; 12,24].

Der Anteil der Patienten mit einem Gewichtsverlust von 5 % und mehr war statistisch signifikant höher im Lixisenatid-Studienarm, wenn die Injektion abends erfolgte (19,3 %) als nach der Behandlung mit Placebo (11,3 %). Auch ein numerisch höherer Anteil von Patienten mit Gewichtsverlust von mehr als 5 % gegenüber Placebo war in der Gruppe zu beobachten, die sich Lixisenatid morgens injizierte (14,9 %).

GetGoal-F1

Der Anteil der Patienten mit einem Gewichtsverlust von 5 % und mehr war statistisch signifikant höher im Lixisenatid-Studienarm, wenn eine two-step Titration zu Beginn der Studie vorlag (25,8 %) als nach der Behandlung mit Placebo (15,2 %). Das OR beträgt 1,94 [95 % KI 1,11; 3,41]. Auch ein numerisch höherer Anteil von Patienten mit Gewichtsverlust von mehr als 5 % gegenüber Placebo war in der Gruppe zu beobachten, die mit einer one-step Titration zu Beginn der Lixisenatid-Behandlung behandelt wurde (19,6 %).

GetGoal-Duo1

Der Anteil der Patienten mit einem Gewichtsverlust von 5 % und mehr war höher im Lixisenatid-Studienarm (5,1 %) als nach der Behandlung mit Placebo (3,2 %). Das OR beträgt 1,63 [95 % KI 0,62; 4,27].

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

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.5 HbA1c (Veränderung zur Baseline) – RCT

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

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

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

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

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von HbA1c (Veränderung zur Baseline)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben.
EFC10780 NCT00976937	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben.
GetGoal-S NCT00713830	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben.
GetGoal-L NCT00715624	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben.
GetGoal-M NCT00712673	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben.

GetGoal-F1 NCT00763451	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben.
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben.

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c (Veränderung zur Baseline) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) 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 HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	HbA1c (%)	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid (n = 318)	Exenatide (n = 316)
	Baseline		
	Anzahl	295	297
	Mittelwert (SD)	7,97 (0,82)	7,96 (0,77)
	Median	7,80	7,90
	Min : Max	6,1 : 10,2	6,1 : 9,9
	Woche 24 (LOCF)		
	Anzahl	295	297
	Mittelwert (SD)	7,17 (0,96)	7,01 (0,88)
	Median	7,00	7,00
	Min : Max	5,3 : 11,1	4,9 : 10,7

Studie	HbA1c (%)	Lixisenatid	Vergleichsarm
	Veränderung zur Baseline (LOCF)		
	Anzahl	295	297
	Mittelwert	- 0,80 (0,88)	- 0,95 (0,87)
	Median	- 0,80	- 0,90
	Min : Max	- 3,1 : 3,8	- 3,3 : 3,4
	LS Mittelwert (SE)	- 0,79 (0,053)	- 0,96 (0,054)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Exenatide [95 % KI]	0,17 (0,067) [0,033, 0,297]	
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Baseline		
	Anzahl	150	160
	Mittelwert (SD)	8,17 (0,89)	8,08 (0,97)
	Median	8,10	8,00
	Min : Max	6,4 : 10,1	5,0 : 11,0
	Woche 24 (LOCF)		
	Anzahl	150	160
	Mittelwert (SD)	7,52 (1,26)	7,38 (1,26)
	Median	7,40	7,30
	Min : Max	4,8 : 12,9	5,3 : 11,9
	Veränderung zur Baseline (LOCF)		
	Anzahl	150	160
	Mittelwert	- 0,65 (1,15)	- 0,70 (1,08)
	Median	- 0,70	- 0,70
	Min : Max	- 4,0 : 4,4	- 3,6 : 3,7
	LS Mittelwert (SE)	- 0,66 (0,094)	- 0,72 (0,097)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Sitagliptin [95 % KI]	0,06 (0,124) [-0,179, -0,308]	

Studie	HbA1c (%)	Lixisenatid	Vergleichsarm
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 570)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 286)
	Baseline		
	Anzahl	544	274
	Mittelwert (SD)	8,28 (0,86)	8,22 (0,83)
	Median	8,20	8,20
	Min : Max	6,5 : 12,5	6,4 : 10,8
	Woche 24 (LOCF)		
	Anzahl	544	274
	Mittelwert (SD)	7,40 (1,00)	8,10 (1,11)
	Median	7,30	7,90
	Min : Max	5,1 : 12,4	6,0 : 12,2
	Veränderung zur Baseline (LOCF)		
	Anzahl	544	274
	Mittelwert	- 0,88 (0,93)	- 0,12 (0,82)
	Median	- 0,90	- 0,10
	Min : Max	- 3,3 : 3,4	- 2,4 : 3,1
	LS Mittelwert (SE)	- 0,85 (0,061)	- 0,10 (0,071)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Placebo [95 % KI]	- 0,74 (0,063) [- 0,867, - 0,621] p < 0,0001	
GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 327)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 166)
	Baseline		
	Anzahl	304	158
	Mittelwert (SD)	8,39 (0,86)	8,38 (0,83)
	Median	8,40	8,40
	Min : Max	6,0 : 10,8	6,8 : 10,5
	Woche 24 (LOCF)		
	Anzahl	304	158
	Mittelwert (SD)	7,76 (1,18)	8,13 (1,17)
	Median	7,60	7,90
	Min : Max	5,6 : 14,1	6,0 : 11,6

Studie	HbA1c (%)	Lixisenatid		Vergleichsarm
	Veränderung zur Baseline (LOCF)			
	Anzahl	304		158
	Mittelwert	- 0,63 (1,08)		- 0,24 (0,98)
	Median	- 0,60		- 0,30
	Min : Max	- 3,5 : 5,7		- 2,7 : 2,7
	LS Mittelwert (SE)	- 0,74 (0,090)		- 0,38 (0,107)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Placebo [95 % KI]	-0,36 (0,096) [-0,550, -0,174] p = 0,0002		
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid + Metformin Injektion, morgens (n= 255)	Lixisenatid + Metformin Injektion, abends (n= 255)	Placebo + Metformin (n= 170)
	Baseline			
	Anzahl	244	239	164
	Mittelwert (SD)	8,07 (0,90)	8,07 (0,89)	8,02 (0,89)
	Median	8,00	7,90	7,90
	Min : Max	5,3 : 12,0	6,5 : 10,2	6,4 : 10,5
	Woche 24 (LOCF)			
	Anzahl	244	239	164
	Mittelwert (SD)	7,24 (0,99)	7,34 (1,04)	7,67 (1,08)
	Median	7,10	7,10	7,55
	Min : Max	5,1 : 11,0	5,4 : 11,7	5,2 : 13,8
	Veränderung zur Baseline (LOCF)			
	Anzahl	244	239	164
	Mittelwert	-0,83 (0,91)	-0,73 (0,84)	-0,35 (1,06)
	Median	-0,90	-0,70	-0,30
	Min : Max	-3,3 : 2,9	-3,0 : 2,5	-3,6 : 5,8
	LS Mittelwert (SE)	-0,87 (0,065)	-0,75 (0,066)	-0,38 (0,075)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Placebo [95 % KI]	-0,48 (0,088) [-0,657, -0,312] p < 0,0001	-0,37 (0,088) [-0,540; -0,193] p< 0,0001	

Studie	HbA1c (%)	Lixisenatid		Vergleichsarm
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid + Metformin Two-Step Titration (n= 160)	Lixisenatid + Metformin One-Step Titration (n= 160)	Placebo + Metformin (n= 159)
	Baseline			
	Anzahl	152	156	158
	Mittelwert (SD)	8,12 (0,89)	7,99 (0,88)	8,03 (0,83
	Median	8,00	7,80	7,90
	Min : Max	6,3 : 11,4	6,2 : 10,2	6,2 : 10,3
	Woche 24 (LOCF)			
	Anzahl	152	156	158
	Mittelwert (SD)	7,27 (1,00)	7,13 (0,85)	7,63 (0,92)
	Median	7,10	7,00	7,60
	Min : Max	5,5 : 11,5	5,3 : 9,6	5,9 : 10,7
	Veränderung zur Baseline (LOCF)			
	Anzahl	152	156	158
	Mittelwert	-0,85 (0,93)	-0,86 (0,86)	-0,40 (0,85)
	Median	-0,80	-0,80	-0,40
	Min : Max	-4,0 : 2,4	-3,8 : 1,3	-3,1 : 2,2
	LS Mittelwert (SE)	-0,83 (0,099)	-0,92 (0,101)	-0,42 (0,099)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Placebo [95 % KI]	-0,41 (0,089) [-0,583, -0,232] p < 0,0001	-0,49 (0,090) [-0,670; -0,317] p< 0,0001	
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)		Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Baseline			
	Anzahl	215		221
	Mittelwert (SD)	7,56 (0,54)		7,60 (0,54)
	Median	7,50		7,40
	Min : Max	6,0 : 9,1		6,7 : 9,1

Studie	HbA1c (%)	Lixisenatid	Vergleichsarm
	Woche 24 (LOCF)		
	Anzahl	215	221
	Mittelwert (SD)	6,96 (0,81)	7,30 (0,85)
	Median	6,80	7,10
	Min : Max	5,4 : 10,4	5,4 : 11,2
	Veränderung zur Baseline (LOCF)		
	Anzahl	215	221
	Mittelwert	-0,60 (0,77)	-0,30 (0,80)
	Median	- 0,70	- 0,40
	Min : Max	-2,9 : 2,4	-3,2 : 2,8
	LS Mittelwert (SE)	- 0,71 (0,091)	- 0,40 (0,092)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Exenatide [95 % KI]	-0,32 (0,074) [-0,463, -0,171] p < 0,0001	

GetGoal-X

Die Verringerung des HbA1c während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums ist statistisch signifikant jedoch nicht klinisch relevant geringer im Lixisenatid-Studienarm (Änderung des LS Mittelwertes von - 0,79) als im Exenatide-Arm (Änderung des LS Mittelwertes von - 0,96). Die Differenz der LS Mittelwerte gegenüber Exenatide beträgt 0,17 (95 % KI 0,033; 0,297).

EFC10780

Die Verringerung des HbA1c während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums unterscheidet sich in beiden Studienarmen numerisch nicht klinisch relevant und ist statistisch auch nicht signifikant.

GetGoal-S

Die Verringerung des HbA1c während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums ist statistisch signifikant und klinisch relevant stärker ausgeprägt im Lixisenatid-Studienarm (Änderung des LS Mittelwertes von - 0,85) als im Placebo-Arm (Änderung des LS Mittelwertes von - 0,10). Die Differenz der LS Mittelwerte gegenüber Placebo beträgt - 0,74 [95 % KI (- 0,867, - 0,621); . p < 0,0001].

GetGoal-L

Die Verringerung des HbA1c während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums ist statistisch signifikant deutlicher im Lixisenatid-Studienarm (Änderung des LS Mittelwertes von -0,74) als im Placebo-Arm (Änderung des LS Mittelwertes von -0,38).

GetGoal-M

Die Verringerung des HbA1c während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums ist statistisch signifikant deutlicher im Lixisenatid-Studienarm (Änderung des LS Mittelwertes von -0,9 bzw. -0,7) als im Placebo-Arm (Änderung des LS Mittelwertes von -0,3).

GetGoal-F1

Die Verringerung des HbA1c während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums ist statistisch signifikant und klinisch relevant im Lixisenatid-Studienarm (Änderung des LS Mittelwertes von -0,85 bzw. -0,86) als im Placebo-Arm (Änderung des LS Mittelwertes von -0,40).

GetGoal-Duo1

Die Verringerung des HbA1c während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums ist statistisch signifikant und klinisch relevant im Lixisenatid-Studienarm (Änderung des LS Mittelwertes von -0,71) als im Placebo-Arm (Änderung des LS Mittelwertes von -0,40).

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.6 Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 % – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 %

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Messung des HbA1c in % und Bestimmung des Anteils von Patienten, die unter Therapie einen HbA1c ≤ 6,5 % und HbA1c von < 7 % erreichten.
EFC10780 NCT00976937	Messung des HbA1c in % und Bestimmung des Anteils von Patienten, die unter Therapie einen HbA1c ≤ 6,5 % und HbA1c von < 7 % erreichten.
GetGoal-S NCT00713830	Messung des HbA1c in % und Bestimmung des Anteils von Patienten, die unter Therapie einen HbA1c ≤ 6,5 % und HbA1c von < 7 % erreichten.
GetGoal-L NCT00715624	Messung des HbA1c in % und Bestimmung des Anteils von Patienten, die unter Therapie einen HbA1c ≤ 6,5 % und HbA1c von < 7 % erreichten.
GetGoal-M NCT00712673	Messung des HbA1c in % und Bestimmung des Anteils von Patienten, die unter Therapie einen HbA1c ≤ 6,5 % und HbA1c von < 7 % erreichten.

GetGoal-F1 NCT00763451	Messung des HbA1c in % und Bestimmung des Anteils von Patienten, die unter Therapie einen HbA1c ≤ 6,5 % und HbA1c von < 7 % erreichten.
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Messung des HbA1c in % und Bestimmung des Anteils von Patienten, die unter Therapie einen HbA1c ≤ 6,5 % und HbA1c von < 7 % erreichten.

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 % in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als

niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 % für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % oder HbA1c < 7 % aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**HbA1c (%)**		**Lixisenatid**	**Vergleichs-intervention**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention		Lixisenatid (n = 315)	Exenatide (n = 315)
	Anzahl		295	297
		Anzahl Patienten < 7 %	143	148
		Prozentualer Anteil (%)	48,5	49,8
		mittlere Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	- 1,4 [- 9,4 %, 6,7 %] p = 0,74	
		OR [95 % KI]	0,95 [0,69; 1,31] p = 0,74	
	Anzahl		295	297
		Anzahl Patienten ≤ 6,5 %	84	105
		Prozentualer Anteil (%)	28,5	35,4
		mittlere Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	- 6,9 % [- 14,3 %, 0,6 %] p = 0,07	
		OR [95 % KI]	0,73 [0,51; 1,03] p = 0,07	

Studie	HbA1c (%)		Lixisenatid	Vergleichs-intervention
EFC10780 NCT00976937	Intervention		Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Anzahl		150	160
		Anzahl Patienten < 7 %	61	64
		Prozentualer Anteil (%)	40,7	40,0
		mittlere Differenz der Anteile gegenüber Sitagliptin (%) [95%KI]	0,8 [-9,71; 11,28]	
		OR [95 % KI]	1,03 [0,65; 1,62]	p = 0,9
	Anzahl		150	160
		Anzahl Patienten ≤ 6,5 %	36	42
		Prozentualer Anteil (%)	24,0	26,3
		mittlere Differenz der Anteile gegenüber Sitagliptin (%) [95%KI]	-2,1 [-11,47; 7,36]	
		OR [95 % KI]	0,89 [0,53; 1,48]	p = 0,65
GetGoal-S NCT00713830	Intervention		Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 570)	Placebo + Sulfonylharn-stoff + ggf. Metformin (n = 286)
	Anzahl		544	274
		Anzahl Patienten < 7 %	198	37
		Prozentualer Anteil (%)	36,4	13,5
		mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	22,9 [16,9%; 28,4%] p < 0,0001	
		OR [95 % KI]	3,67 [2,49; 5,40] p < 0,0001	
	Anzahl		544	274
		Anzahl Patienten ≤ 6,5 %	105	13
		Prozentualer Anteil (%)	19,3	4,7
		mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	14,6 [10,2%; 18,7%] p < 0,0001	
		OR [95 % KI]	4,80 [2,65; 8,72] p < 0,0001	

Studie	**HbA1c (%)**	**Lixisenatid**		**Vergleichs-intervention**
GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 327)		Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 166)
	Anzahl	304		158
	Anzahl Patienten < 7 %	86		19
	Prozentualer Anteil (%)	28,3		12,0
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95%KI]	16,3 [8,7%; 23,2%] p < 0,0001		
	OR [95 % KI]	2,89 [1,68; 4,96] p < 0,0001		
	Anzahl	304		158
	Anzahl Patienten ≤ 6,5 %	44		6
	Prozentualer Anteil (%)	14,5		3,8
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95%KI]	10,7 [5,3%; 15,7%] p = 0,0005		
	OR [95 % KI]	4,29 [1,79; 10,30] p = 0,0005		
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid + Metformin Injektion, morgens (n= 255)	Lixisenatid + Metformin Injektion, abends (n= 255)	Placebo + Metformin (n= 170)
	Anzahl	244	239	164
	Anzahl Patienten < 7 %	105	97	36
	Prozentualer Anteil (%)	43,0	40,6	22,0
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95%KI]	21,1 [11,9%; 29,7]	18,6 [9,5%; 27,3%]	
	OR [95 % KI]	2,69 [1,72; 4,21]	2,43 [1,55; 3,81]	
	Anzahl	244	239	164
	Anzahl Patienten < 6,5 %	58	46	17
	Prozentualer Anteil (%)	23,8	19,3	10,4
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95%KI]	13,4 [6,0%; 20,4%]	8,9 [1,8%; 15,7%]	
	OR [95 % KI]	2,70 [1,51; 4,83]	2,06 [1,14; 3,74]	

Studie	**HbA1c (%)**	**Lixisenatid**		**Vergleichs-intervention**
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid + Metformin Two-Step Titration (n= 160)	Lixisenatid + Metformin One-Step Titration (n= 160)	Placebo + Metformin (n= 159)
	Anzahl	152	156	158
	Anzahl Patienten < 7 %	64	74	38
	Prozentualer Anteil (%)	42,1	47,4	24,1
	mittlere Differenz der Anteile gegennüber Placebo (%) [95 % KI]	18,1 [7,6%; 28,2%]	23,3	
	OR [95 % KI]	2,30 [1,41; 3,74]	2,85 [1,76; 4,61]	
	Anzahl	152	156	158
	Anzahl Patienten ≤ 6,5 %	31	40	12
	Prozentualer Anteil (%)	20,4	25,6	7,6
	mittlere Differenz der Anteile gegennüber Placebo (%) [95 % KI]	12,8 [5,2%; 20,7%]	18,1 [10,1%; 26,3%]	
	OR [95 % KI]	3,12 [1,54; 6,33]	4,20 [2,11; 8,36]	
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)		Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Anzahl	215		221
	Anzahl Patienten < 7 %	121		85
	Prozentualer Anteil (%)	56,3		38,5
	mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	17,8 [8,5%; 26,9%] p = 0,0002		
	OR [95 % KI]	2,06 [1,41; 3,02] p = 0,0002		

Studie	HbA1c (%)		Lixisenatid	Vergleichs-intervention
	Anzahl		215	221
		Anzahl Patienten ≤ 6,5 %	69	36
		Prozentualer Anteil (%)	32,1	16,3
		mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	15,8 [7,8%; 23,7%] p = 0,0001	
		mittlere Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	17,8 [8,5%; 26,9%] p = 0,0002	

GetGoal-X

Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von weniger als 7 % ist im Lixisenatid-Studienarm in etwa genauso hoch (48,5 %) wie im Exenatide-Arm (49,8 %). Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von 6,5 % und weniger ist im Exenatide-Studienarm geringfügig höher (35,4 %) höher als im Lixisenatid-Studienarm (28,5 %). Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

EFC10780

Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von weniger als 7 % ist im Lixisenatid-Studienarm in etwa genauso hoch (40,7 %) wie im Sitagliptin-Arm (40,0 %). Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von 6,5 % und weniger ist im Sitagliptin-Studienarm geringfügig höher (26,3 %) als im Lixisenatid-Studienarm (24,0 %). Jedoch ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

GetGoal-S

Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von weniger als 7 % ist im Lixisenatid-Studienarm deutlich und statistisch signifikant höher (36,4 %) als im Placeboarm (13,5 %). Das OR beträgt 3,67 [95 % KI 2,49; 5,40]. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von 6,5 % und weniger ist im Lixisenatid-Studienarm statistisch signifikant höher (19,3 %) als im Placebo-Arm (4,7 %). Das OR beträgt 4,80 [95 % KI 2,65; 8,72].

GetGoal-L

Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von weniger als 7 % ist im Lixisenatid-Studienarm statistisch signifikant höher (28,3 %) als im Placeboarm (12,0 %). Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von 6,5 % und weniger ist im Lixisenatid-Studienarm statistisch signifikant höher (14,5 %) als im Placebo-Arm (3,8 %).

GetGoal-M

Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von weniger als 7 % ist im Lixisenatid-Studienarm statistisch signifikant höher (43,0 % bzw. 40,6 %) als im Placeboarm (22,0 %). Der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} von 6,5 % und weniger ist im Lixisenatid-Studienarm höher (23,8 % bzw. 19,2 %) als im Placebo-Studienarm (10,4 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, wenn die Injektion morgens durchgeführt wird und wenn die Injektion mit Lixisenatid abends erfolgt.

GetGoal-F1

Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von weniger als 7 % ist im Lixisenatid-Studienarm statistisch signifikant höher (42,1 % bzw. 47,4 %) höher als im Placeboarm (24,1 %) verdeutlicht in einem OR von 2,30 [95 % KI 1,41; 3,74] bzw. 2,85 [95 % KI 1,76; 4,61]. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von 6,5 % und weniger ist im Lixisenatid-Studienarm statistisch signifikant höher (20,4 % bzw. 25,6 %) als im Placebo-Studienarm (7,6 %) verdeutlicht in einem OR von 3,12 [95 % KI 1,53; 6,33] bzw. 4,20 [95 % KI 2,11; 8,36].

GetGoal-Duo1

Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von weniger als 7 % ist im Lixisenatid-Studienarm statistisch signifikant höher (56,3 %) höher als im Placeboarm (38,5 %). Das OR beträgt 2,06 mit einem 95 % KI von [1,41; 3,02], p = 0,0002. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c von 6,5 % und weniger ist im Lixisenatid-Studienarm statistisch signifikant höher (32,1 %) als im Placebo-Arm (16,3 %). Das OR beträgt 2,43 mit einem 95 % KI von [1,54; 3,84], p = 0,0001.

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse (TEAE) – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Unerwünschte Ereignisse waren definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bedurften. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten *open-label* Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels. Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Exenatide) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden Arzneimittel bis zur letzten Dosis des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 11 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden

Studie	Operationalisierung
	Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT). Daten zu unerwünschten Ereignissen, die nicht der Behandlung zuschreibbar sind, werden folgend nicht dargestellt.
EFC10780 NCT00976937	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Sitagliptin) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).
GetGoal-S NCT00713830	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-L NCT00715624	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).
GetGoal-M NCT00712673	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-F1 NCT00763451	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (TEAE) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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 unerwünschte Ereignisse (TEAE) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse (TEAE)**	**Lixisenatid**	**Vergleichsarm**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid (n = 318)	Exenatide (n = 316)
	Anzahl	318	316
	Anzahl Patienten mit TEAE	257	264
	Prozentualer Anteil (%)	80,8	83,5
	Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	- 2,7 [-8,7%; 3,3%]]	p = 0,37
	OR [95 % KI]	0,83 [0,55; 1,25]	p = 0,37
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Anzahl	158	161
	Anzahl Patienten mit TEAE	101	98
	Prozentualer Anteil (%)	63,9	60,9
	Differenz der Anteile gegenüber Sitagliptin (%) [95 % KI]	3,1 [-7,6%; 13,6%]	p = 0,57
	OR [95 % KI]	1,14 [0,72; 1,79]	p = 0,57

GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 574)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 285)
	Anzahl	574	285
	Anzahl Patienten mit TEAE	468	216
	Prozentualer Anteil (%)	81,5	75,8
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	5,7 [0,02%; 11,8%]	p = 0,049
	OR [95 % KI]	1,41 [1,00; 1,99]	p = 0,049
GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 328)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 167)
	Anzahl	328	167
	Anzahl Patienten mit TEAE	287	143
	Prozentualer Anteil (%)	87,5	85,6
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	1,9 [-4,2%; 8,8%[	p = 0,56
	OR [95 % KI]	1,18 [0,68; 2,02]	p = 0,56
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid +. Metformin (n= 510)	Placebo +. Metformin (n= 170)
	Anzahl	510	170
	Anzahl Patienten mit TEAE	429	128
	Prozentualer Anteil (%)	84,1	75,3
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	8,8 [2,0%; 16,4%]	p = 0,01
	OR [95 % KI]	1,74 [1,14; 2,65]	p = 0,01
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid +. Metformin (n= 322)	Placebo +. Metformin (n= 160)
	Anzahl	322	160
	Anzahl Patienten mit TEAE	279	138
	Prozentualer Anteil (%)	86,6	86.3
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	0,4 [-5,8%; 7,4%]	p = 0,90
	OR [95 % KI]	1,03 [0,60; 1,80]	p = 0,90

GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)	Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Anzahl	223	223
	Anzahl Patienten mit TEAE	178	152
	Prozentualer Anteil (%)	79,8	68,2
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	11,7 [3,5%; 19,7%]	p = 0,005
	OR [95 % KI]	1,85 [1,20; 2,85]	p = 0,005

GetGoal-X

Die berichtete Anzahl jedweder Art unerwünschter Ereignisse während des Behandlungszeitraums (TEAE) von GetGoal-X war vergleichbar zwischen den Behandlungen mit Lixisenatid und Exenatide.

EFC10780

Die berichtete Anzahl jedweder Art unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des Behandlungszeitraums von EFC10780 war nahezu gleich in den Behandlungsarmen von Lixisenatid (63,9 %) und Sitagliptin (60,9 %). Es besteht ein OR von 1,14 [95 % KI (0,72; 1,79), p = 0,57].

GetGoal-S

Die berichtete Anzahl jedweder Art unerwünschter Ereignisse während des Behandlungszeitraums (TEAE) von GetGoal-S war vergleichbar in den Behandlungsarmen von Lixisenatid und Placebo.

GetGoal-L

Die berichtete Anzahl jedweder Art unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des Behandlungszeitraums von GetGoal-L war nahezu gleich in den Behandlungsarmen von Lixisenatid (87,5 %) und Placebo (85,6 %). Es besteht ein OR von 1,17 [95 % KI (0,68; 2,02), p = 0,56].

GetGoal-M

Die berichtete Anzahl jedweder Art unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des Behandlungszeitraums von GetGoal-M war im Behandlungsarm Lixisenatid (84,1 %) höher als im Placebo-Studienarm (75,3 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Das OR beträgt 1,74 [95% KI (1,14; 2,65), p = 0,01].

GetGoal-F1

Die berichtete Anzahl jedweder Art unerwünschter Ereignisse während des Behandlungszeitraums (TEAE) von GetGoal-F1 war nahezu gleich in den Behandlungsarmen von Lixisenatid (86,6 %) und Placebo (86,3 %). Es besteht ein OR von 1,03 [95 % KI (0,60; 1,80), p = 0,90].

GetGoal-Duo1

Die berichtete Anzahl jedweder Art unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des Behandlungszeitraums von GetGoal-Duo1 war höher in der Behandlung mit Lixisenatid (79,8 %) als unter der Placebo-Behandlung (68,2 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant mit einem OR von 1,85 [95% KI (1,20; 2,85), p = 0,005].

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Studienabbruch führten – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (TEAEs), die zum Studienabbruch führten

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Unerwünschte Ereignisse waren definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten *open-label* Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels. Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden erhoben für jeden Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Exenatide) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden Arzneimittel bis zur letzten Dosis des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 11 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patienten gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT). Daten zu unerwünschten Ereignissen, die nicht der Behandlung zuschreibbar waren, werden folgend nicht dargestellt. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst.
EFC10780 NCT00976937	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Sitagliptin) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-S NCT00713830	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).
GetGoal-L NCT00715624	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-M NCT00712673	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).
GetGoal-F1 NCT00763451	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00713830						
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse (TEAE)**	**Lixisenatid**	**Vergleichsarm**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid (n = 318)	Exenatide (n = 316)
	Anzahl	318	316
	Anzahl Patienten mit TEAE, das zum Studienabbruch führte	45	45
	Prozentualer Anteil (%)	14,2	14,2
	Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	0,0 [-5,6%; 5,4%]	p = 0,97
	OR [95 % KI]	0,99 [0,64; 1,55]	p = 0,97
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Anzahl	158	161
	Anzahl Patienten mit TEAE, das zum Studienabbruch führte	4	5
	Prozentualer Anteil (%)	2,5	3,1
	Differenz der Anteile gegenüber Sitagliptin (%) [95 % KI]	-0,6 [-4,9%; 3,6%]	p = 0,76
	OR [95 % KI]	0,81 [0,21; 3,08]	p = 0,76
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 574)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 285)
	Anzahl	574	285
	Anzahl Patienten mit TEAE, das zum Studienabbruch führte	71	22
	Prozentualer Anteil (%)	12,4	7,7
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	4,7 [0,3%; 8,6%]	p = 0,039
	OR [95 % KI]	1,69 [1,02; 2,79]	p = 0,039

GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 328)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 167)
	Anzahl	328	167
	Anzahl Patienten mit TEAE, das zum Studienabbruch führte	35	12
	Prozentualer Anteil (%)	10,7	7,2
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	3,5 [-2,2%; 8,4%]	p = 0,21
	OR [95 % KI]	1,54 [0,78; 3,06]	p = 0,21
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid +. Metformin (n= 510)	Placebo +. Metformin (n= 170)
	Anzahl	510	170
	Anzahl Patienten mit TEAE, das zum Studienabbruch führte	45	6
	Prozentualer Anteil (%)	8,8	3,5
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	5,3 [0,9%; 8,8%]	p = 0,02
	OR [95 % KI]	2,65 [1,11; 6,32]	p = 0,02
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid +. Metformin (n= 322)	Placebo +. Metformin (n= 160)
	Anzahl	322	160
	Anzahl Patienten mit TEAE, das zum Studienabbruch führte	33	9
	Prozentualer Anteil (%)	10,3	5,6
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	4,6 [-0,8%; 9,4%]	p = 0,09
	OR [95 % KI]	1,92 [0,89; 4,11]	p = 0,09

GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)	Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Anzahl	223	223
	Anzahl Patienten mit TEAE, das zum Studienabbruch führte	19	8
	Prozentualer Anteil (%)	8,5	3,6
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	4,9 [o,5%; 9,8%]	p = 0,03
	OR [95 % KI]	2,50 [1,07; 5,84]	p = 0,03

GetGoal-X

Die berichtete Anzahl unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten waren gleich in beiden Behandlungen von GetGoal-X sowohl mit Lixisenatid (45) als auch Exenatide (45). Die häufigste Nebenwirkung, die zum Studienabbruch führte war Übelkeit. In der Behandlung mit Lixisenatid war dies für 15 Patienten (4,7 %) und bei der Therapie mit Exenatide für 19 Patienten (6,0 %) der Fall. Es besteht ein OR von 0,77 [95% KI (0,39 – 1,55)]

EFC10780

Die berichtete Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (TEAE), die zum Studienabbruch führten während des Behandlungszeitraums von EFC10780 war nahezu gleich in den Behandlungsarmen von Lixisenatid (2,5 %) und Sitagliptin (3,1 %). Es besteht ein OR von 0,81 [95 % KI (0,21; 3,08), p = 0,76].

GetGoal-S

In der Studie GetGoal-S war der Anteil an Patienten mit berichteten unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten unter Lixisenatid (12,4 %) und unter Placebo (7,7 %) ähnlich. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Studienabbruch führte, war bei Lixisenatid für 24 Patienten bzw. 1 Patienten in der Placebo-Gruppe Übelkeit.

GetGoal-L

Die berichtete Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (TEAE), die zum Studienabbruch führten während des Behandlungszeitraums von GetGoal-L war nahezu gleich in den Behandlungsarmen von Lixisenatid (10,7 %) und Placebo (7,2 %). Es besteht ein OR von 1,54 [95 % KI (0,78; 3,06), p = 0,21].

GetGoal-M

Die berichtete Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (TEAE), die zum Studienabbruch während des Behandlungszeitraums von GetGoal-M führten war im Behandlungsarm Lixisenatid (8,8 %) höher als im Placebo-Studienarm (3,5 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Das OR beträgt 2,65 [95% KI (1,11; 6,32), p = 0,02].

GetGoal-F1

Die berichtete Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (TEAE), die zum Studienabbruch während des Behandlungszeitraums von GetGoal-F1 führten war im Behandlungsarm Lixisenatid (10,2 %) höher als im Placebo-Studienarm (5,6 %). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Das OR beträgt 1,92 [95% KI (0,89; 4,11), p = 0,09].

GetGoal-Duo1

Die berichtete Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (TEAE), die zum Studienabbruch während des Behandlungszeitraums von GetGoal-Duo1 führten war im Behandlungsarm Lixisenatid (8,5%) höher als im Placebo-Studienarm (3,6 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Das OR beträgt 2,50 [95% KI (1,07; 5,84), p = 0,03].

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.9 Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE) – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Unerwünschte Ereignisse waren definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten *open-label* Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels. Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden erhoben für jeden Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Exenatide) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden Arzneimittel bis zur letzten Dosis des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 11 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patienten gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT). Daten zu unerwünschten Ereignissen, die nicht der Behandlung zuschreibbar waren, werden folgend nicht dargestellt. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst.
EFC10780 NCT00976937	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-S NCT00713830	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).
GetGoal-L NCT00715624	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-M NCT00712673	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).
GetGoal-F1 NCT00763451	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studienphase wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegende TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden für jeden Patient gelistet und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (TEAE)**	**Lixisenatid**	**Vergleichsarm**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid (n = 318)	Exenatide (n = 316)
	Anzahl	318	316
	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden TEAE	26	22
	Prozentualer Anteil (%)	8,2	7,0
	Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	1,2 [-3,0%; 5,5%]]	p = 0,56
	OR [95 % KI]	1,19 [0,66; 2,15]	p = 0,56
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Anzahl	158	161
	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden TEAE	3	3
	Prozentualer Anteil (%)	1,9	1,9
	Differenz der Anteile gegenüber Sitagliptin (%) [95 % KI]	0 [-3,7%; 3,8%[	p = 0,98
	OR [95 % KI]	1,02 [0,20; 5,13]	p = 0,98
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 574)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 285)
	Anzahl	574	285
	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden TEAE	58	35
	Prozentualer Anteil (%)	10,1	12,3
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	- 2,2 [-7,0%; 21,4%]]	p = 0,33
	OR [95 % KI]	0,80 [0,51; 1,25]	p = 0,33

GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 328)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 167)
	Anzahl	328	167
	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden TEAE	46	17
	Prozentualer Anteil (%)	14,0	10,2
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	3,8 [-2,6%; 9,5%]	p = 0,22
	OR [95 % KI]	1,44 [0,80; 2,60]	p = 0,23
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid +. Metformin (n= 510)	Placebo +. Metformin (n= 170)
	Anzahl	510	170
	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden TEAE	47	11
	Prozentualer Anteil (%)	9,2	6,5
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	2,7 [-2,5%; 6,8%]	p = 0,27
	OR [95 % KI]	1,47 [0,74; 2,90]	p = 0,27
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid +. Metformin (n= 322)	Placebo +. Metformin (n= 160)
	Anzahl	322	160
	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden TEAE	37	22
	Prozentualer Anteil (%)	11,5	13,8
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	-2,3 [-9,2%; 3,8%[	p = 0,48
	OR [95 % KI]	0,81 [0,46; 1,43]	p = 0,48

GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)	Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Anzahl	223	223
	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden TEAE	17	10
	Prozentualer Anteil (%)	7,6	4,5
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	3,1 [-1,4%; 7,9%]	p = 0,16
	OR [95 % KI]	1,76 [0,79; 3,93]	p = 0,17

GetGoal-X

Die berichtete Anzahl schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des Behandlungszeitraums war vergleichbar zwischen den Behandlungen mit Lixisenatid und Exenatide. Die Fallzahlen mit 26 in der Behandlung mit Lixisenatid und 22 in der Behandlung mit Exenatide unterschieden sich auf deskriptiver Ebene mit 1,2 % nicht signifikant voneinander.

EFC10780

Die berichtete Anzahl schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des gesamten Behandlungszeitraums von EFC10780 war gleich in den Behandlungsarmen von Lixisenatid (1,9 %) und Sitagliptin (1,9 %). Es besteht ein OR von 1,02 [95 % KI (0,20; 5,13), p = 0,98].

GetGoal-S

In der Studie GetGoal-S war der Anteil an Patienten mit berichteten schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen (TEAE) unter Lixisenatid (10,1 %) und unter Placebo (12,3 %) ähnlich. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren kardiologische Ereignisse. Der Anteil Patienten mit schweren Nebenwirkungen war während des primären 24-Wochen-Studienzeitraums in beiden Gruppen geringer als 6 % (Lixisenatid 20 [3,5 %], Placebo 16 [5,6 %]).

GetGoal-L

Die berichtete Anzahl schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des Behandlungszeitraums von GetGoal-L war nahezu gleich in den Behandlungsarmen von Lixisenatid (14,0 %) und Placebo (10,2 %). Es besteht ein nicht signifikantes OR von 1,44 [95 % KI (0,80; 2,60), p = 0,23].

GetGoal-M

Die berichtete Anzahl schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des Behandlungszeitraums von GetGoal-M war im Behandlungsarm Lixisenatid (9,2 %) leicht höher als im Placebo-Studienarm (6,5 %). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Das OR beträgt 1,47 [95% KI (0,74; 2,90), p = 0,27].

GetGoal-F1

Die berichtete Anzahl schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des Behandlungszeitraums von GetGoal-F1 war geringer im Behandlungsarm von Lixisenatid (11,5 %) gegenüber Placebo (13,8 %). Es besteht ein OR von 0,81 [95 % KI (0,46; 1,43), p = 0,48].

GetGoal-Duo1

Die berichtete Anzahl schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (TEAE) während des Behandlungszeitraums von GetGoal-Duo1 war unwesentlich höher in der Behandlung mit Lixisenatid (7,6 %) als unter der Placebo-Behandlung (4,5 %). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant mit einem OR von 1,76 [95% KI (0,79; 3,93), p = 0,17].

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.10 Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE) – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Anzahl kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse. Die Aufführung erfolgte in System Organ Classes (SOC) nach MedDRA® [19]. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch ein spezialisiertes Expertenkomitee [Cardiovascular events Adjudication Committee (CAC)] geprüft. Die Beurteilung durch das Komitee erfolgte verblindet.
EFC10780 NCT00976937	Anzahl kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse. Die Aufführung erfolgte in *System Organ Classes* (SOC) nach MedDRA® [19]. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch ein spezialisiertes Expertenkomitee [*Cardiovascular events Adjudication Committee* (CAC)] geprüft. Die Beurteilung durch das Komitee erfolgte verblindet in Bezug auf die Studientherapie.

GetGoal-S NCT00713830	Anzahl kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse. Die Aufführung erfolgte in System Organ Classes (SOC) nach MedDRA® [19]. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch ein spezialisiertes Expertenkomitee [Cardiovascular events Adjudication Committee (CAC)] geprüft. Die Beurteilung durch das Komitee erfolgte verblindet.
GetGoal-L NCT00715624	Anzahl kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse. Die Aufführung erfolgte in *System Organ Classes* (SOC) nach MedDRA® [19]. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch ein spezialisiertes Expertenkomitee [*Cardiovascular events Adjudication Committee* (CAC)] geprüft. Die Beurteilung durch das Komitee erfolgte verblindet in Bezug auf die Studientherapie.
GetGoal-M NCT00712673	Anzahl kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse. Die Aufführung erfolgte in System Organ Classes (SOC) nach MedDRA® [19]. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch ein spezialisiertes Expertenkomitee [Cardiovascular events Adjudication Committee (CAC)] geprüft. Die Beurteilung durch das Komitee erfolgte verblindet.
GetGoal-F1 NCT00763451	Anzahl kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse. Die Aufführung erfolgte in *System Organ Classes* (SOC) nach MedDRA® [19]. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch ein spezialisiertes Expertenkomitee [*Cardiovascular events Adjudication Committee* (CAC)] geprüft. Die Beurteilung durch das Komitee erfolgte verblindet in Bezug auf die Studientherapie.
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Anzahl kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse. Die Aufführung erfolgte in System Organ Classes (SOC) nach MedDRA® [19]. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch ein spezialisiertes Expertenkomitee [Cardiovascular events Adjudication Committee (CAC)] geprüft. Die Beurteilung durch das Komitee erfolgte verblindet.

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE)**	**Lixisenatid**	**Vergleichs-arm**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n = 318)	Exenatide+ Metformin (n = 316)
	Anzahl	318	316
	Anzahl Patienten mit unerwünschten, kardiovaskulären Ereignissen (TEAE)	16	12
	Prozentualer Anteil (%)	5,0	3,8
	Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	1,2 [-2,1%; 4,7%]]	p = 0,45
	OR [95 % KI]	1,34 [0,62; 2,89]	p = 0,45
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Anzahl	158	161
	Anzahl Patienten mit unerwünschten, kardiovaskulären Ereignissen (TEAE)	2	5
	Prozentualer Anteil (%)	1,3	3,1
	Differenz der Anteile gegenüber Sitagliptin (%) [95 % KI]	-1,8 [-6,0%; 17,6%]	p = 0,26
	OR [95 % KI]	0,40 [0,08; 2,09]	p = 0,26

Studie	Unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE)	Lixisenatid		Vergleichs-arm
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 574)		Placebo + Sulfonyl-harnstoff + ggf. Metformin (n = 285)
	Anzahl	574		285
	Anzahl Patienten mit uner-wünschten, kardiovaskulären Ereignissen (TEAE)	34		12
	Prozentualer Anteil (%)	5,9		4,2
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	1,7 [-1,7%; 4,6%]]		p = 0,29
	OR [95 % KI]	1,43 [0,73; 2,81]		p = 0,29
GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 328)		Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 167)
	Anzahl	328		167
	Anzahl Patienten mit uner-wünschten, kardiovaskulären Ereignissen (TEAE)	21		14
	Prozentualer Anteil (%)	6,4		8,4
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	2,0 [-7,6%; 2,6%]		p = 0,42
	OR [95 % KI]	0,75 [0,37; 1,51]		p = 0,42
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid + Metformin Injektion, morgens (n= 255)	Lixisenatid + Metformin Injektion, abends (n= 255)	Placebo +. Metformin (n= 170)
	Anzahl	255	255	170
	Anzahl Patienten mit uner-wünschten, kardiovaskulären Ereignissen (TEAE)	17	21	5
	Prozentualer Anteil (%)	6,7	8,2	2,9
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	3,7 [-0,7%; 7,9%]	5,3 [0,7%; 9,8%]	
	OR [95 % KI]	2,36 [0,85; 6,52]	2,96 [1,09; 8,01]	

Studie	Unerwünschte, kardiovaskuläre Ereignisse (TEAE)	Lixisenatid		Vergleichs-arm
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid + Metformin Two-Step Titration (n= 160)	Lixisenatid + Metformin One-Step Titration (n= 160)	Placebo +. Metformin (n= 160)
	Anzahl	160	160	160
	Anzahl Patienten mit unerwünschten, kardiovaskulären Ereignissen (TEAE)	10	16	12
	Prozentualer Anteil (%)	6,2	10,0	7,5
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	-1,3 [-7,2%; 4,6%]	2,5 % [-3,9%; 9,0%]	
	OR [95 % KI]	0,82 [0,34; 1,96]	1,37 [0,63; 3,00]	
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)		Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Anzahl	223		223
	Anzahl Patienten mit unerwünschten, kardiovaskulären Ereignissen (TEAE)	11		7
	Prozentualer Anteil (%)	4,9		3,1
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	1,8 [-2,0%; 5,9%]		p = 0,34
	OR [95 % KI]	1,60 [0,61; 4,21]		p = 0,34

GetGoal-X

Die berichtete Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse während des Behandlungszeitraums war vergleichbar zwischen den Behandlungen mit Lixisenatid und Exenatide. Die Fallzahlen mit 16 in der Behandlung mit Lixisenatid und 12 in der Behandlung mit Exenatide unterschieden sich auf deskriptiver Ebene mit 1,2 % nicht signifikant voneinander. Das OR beträgt 1,34 [95 % KI 0,62; 2,89].

EFC10780

Die berichtete Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse während des Behandlungszeitraums war vergleichbar zwischen den Behandlungen mit Lixisenatid und Exenatide. Die Fallzahlen mit 2 in der Behandlung mit Lixisenatid und 5 in der Behandlung mit Sitagliptin war numerisch positiv zu Gunsten von Lixisenatid Auf deskriptiver Ebene unterschieden sich beide Behandlungsarme nicht signifikant voneinander. Das OR beträgt 0,40 [95 % KI 0,08; 2,09].

GetGoal-S

Die berichtete Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse während des Behandlungszeitraums war vergleichbar zwischen den Behandlungen mit Lixisenatid und Placebo. Die Fallzahlen mit 34 in der Behandlung mit Lixisenatid und 12 in der Behandlung mit Placebo unterschieden sich auf Ebene der Anteile unwesentlich voneinander. Das OR beträgt 1,43 [95 % KI 0,73; 2,81].

GetGoal-L

Die berichtete Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse während des Behandlungszeitraums war vergleichbar zwischen den Behandlungen mit Lixisenatid und Placebo. Die Fallzahlen mit 21 in der Behandlung mit Lixisenatid und 14 in der Behandlung mit Placebo unterschieden sich auf Ebene der Anteile unwesentlich voneinander. Das OR beträgt 0,75 [95 % KI 0,37; 1,51].

GetGoal-M

Die berichtete Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse während des Behandlungszeitraums war leicht erhöht in den Behandlungsarmen mit Lixisenatid gegenüber Placebo.

GetGoal-F1

Die berichtete Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse während des Behandlungszeitraums war vergleichbar zwischen den Behandlungen mit Lixisenatid und Placebo. Die OR betragen 0,82 [95 % KI 0,34; 1,96] bzw. 1,37 [95 % KI 0,63; 3,00].

GetGoal-Duo1

Die berichtete Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse während des Behandlungszeitraums war vergleichbar zwischen den Behandlungen mit Lixisenatid und Placebo. Das OR beträgt 1,60 [95 % KI 0,61; 4,21].

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.11 Unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Tod führten – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Tod führten

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Unerwünschte Ereignisse waren definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bedurften. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten *open-label* Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels. Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Exenatide) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden Arzneimittel bis zur letzten Dosis des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 11 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT). Daten zu unerwünschten Ereignissen, die nicht der Behandlung zuschreibbar sind, werden folgend nicht dargestellt.
EFC10780 NCT00976937	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Sitagliptin) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-S NCT00713830	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).
GetGoal-L NCT00715624	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-M NCT00712673	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).
GetGoal-F1 NCT00763451	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

Studie	Operationalisierung
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung bei Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen mussten. Jede Schwangerschaft während der Studiendauer wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und *preferred term* (PT).

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Tod führten in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Tod führten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse (TEAE)**	**Lixisenatid**	**Vergleichsarm**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid (n = 318)	Exenatide (n = 316)
	Anzahl	318	316
	Anzahl Patienten mit TEAE, die zum Tode führten	3	3
	Prozentualer Anteil (%)	0,9	0,9
	Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	0,0 [-1,9%; 1,9%]	p = 0,99
	OR [95 % KI]	0,99 [0,20, 4,96]	p = 0,99
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Anzahl	158	161
	Anzahl Patienten mit TEAE, die zum Tode führten	0	0
	Prozentualer Anteil (%)	0	0
	Differenz der Anteile gegenüber Sitagliptin (%) [95 % KI]	0 [-2,3%; 2,3%]	p = 1
	OR [95 % KI]	nicht definiert	
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 574)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 285)
	Anzahl	574	285
	Anzahl Patienten mit TEAE, die zum Tode führten	2	0
	Prozentualer Anteil (%)	0,3	0
	Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	0,3 [-1,0%; 1,3%]]	p = 0,32
	OR_{Peto} [95 % KI]	4,47 [0,24; 85,1]	

GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 328)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 167)
	Anzahl	328	167
	Anzahl Patienten mit TEAE, die zum Tode führten	2	2
	Prozentualer Anteil (%)	0,6	1,2
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	-0,6 [-3,7%; 1,2%]	p = 0,49
	OR [95 % KI]	0,51 [0,07; 3,63]	p = 0,49
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid +. Metformin (n= 510)	Placebo +. Metformin (n= 170)
	Anzahl	510	170
	Anzahl Patienten mit TEAE, die zum Tode führten	1	0
	Prozentualer Anteil (%)	0,2	0,0
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	0,2 [-2,0%; 1,1%]	p =0,56
	OR_{Peto} [95 % KI]	3,79 [0,04; 350,6]	
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid +. Metformin (n= 322)	Placebo +. Metformin (n= 160)
	Anzahl	322	160
	Anzahl Patienten mit TEAE, die zum Tode führten	3	2
	Prozentualer Anteil (%)	0,9	1,3
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	-0,3 [-3,65%; 1,7%]	p = 0,75
	OR [95 % KI]	0,74 [0,12; 4,49]	p = 0,75

GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)	Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Anzahl	223	223
	Anzahl Patienten mit TEAE, die zum Tode führten	0	2
	Prozentualer Anteil (%)	0,0	0,9
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	-0,9 [-3,2%; 0,8%]	p = 0,16
	OR_{Peto} [95 % KI]	0,14 [0,008; 2,16]	

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.12 Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL (Veränderung zur Baseline)– RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
GetGoal-X NCT00707031	Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte spezifisch auf gastrointestinale Erkrankungen mit Hilfe des Fragebogens PAGI-QOL (*patient assessment of upper gastrointestinal disorders - quality of life*). Der PAGI-QOL-Fragebogen umfasst 30 Punkte (Items) in den 5 Subskalen: tägliche Aktivitäten, Ankleiden, Essgewohnheiten, Partnerschaft und psychologisches Wohlbefinden bzw. Leiden. Die Items werden auf einer 6-Punkte Likertskala beschrieben mit den Antwortmöglichkeiten von 0 (nie) bis 5 (jederzeit). Die Gesamtpunktzahl errechnet sich aus den mittleren Subskalenwerten. Eine positive Veränderung zur Baseline indiziert eine verbesserte Lebensqualität.

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**PAGI-QOL Summenwert**	**Lixisenatid (n = 315)**	**Exenatide (n = 315)**
<Studie 1>			
GetGoal-X NCT00707031	Baseline		
	Anzahl	302	292
	Mittelwert (SD)	0,60 (0,72)	0,56 (0,73)
	Median	0,27	0,27
	Min : Max	0,0 : 3,1	0,0 : 3,5
	Woche 24 (LOCF)		
	Anzahl	302	292
	Mittelwert (SD)	0,49 (0,64)	0,50 (0,67)
	Median	0,19	0,29
	Min : Max	0,0 : 3,0	0,0 : 3,9
	Veränderung zur Baseline (LOCF)		
	Anzahl	302	292
	Mittelwert (SD)	- 0,11 (0,52)	- 0,06 (0,57)
	Median	0,00	0,00
	Min : Max	- 2,1 : 1,5	- 1,9 : 3,5
	LS Mittelwert (SE)	- 0,09 (0,031)	- 0,06 (0,032)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) gegenüber Exenatide [95 % KI]	- 0,03 (0,039) [- 0,111; 0,043]	

Die durchschnittliche Veränderung der PAGI-QOL-Gesamtwerte war sehr ähnlich zwischen Lixisenatid mit -0.09 und Exenatid mit -0.06. Der Unterschied der Veränderung von -0,03 von Lixisenatid gegenüber Exenatide war mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [-0.111, 0.043] auf deskriptivem Studienlevel nicht signifikant.

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

Da nur eine Studie für den direkten Vergleich zur Verfügung stand, erübrigt sich die Anwendung von Metaanalysen zur Präsentation von Gesamtergebnissen.

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.

4.3.1.3.13 Gesamtmortalität – RCTs

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

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

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

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

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
GetGoal-X NCT00707031	Die Erhebung der Gesamtmortalität beinhaltet alle Todesfälle nach dem Start der Therapie mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bis zum Ende der Studie. Das Ende der Studie war definiert als die per Protokoll geplante letzte Untersuchung oder als Heilung / Stabilisierung der durch die Therapie hervorgerufenen schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse.
EFC10780 NCT0097693	Die Erhebung der Gesamtmortalität beinhaltet alle Todesfälle nach dem Start der Therapie mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bis zum Ende der Studie. Das Ende der Studie war definiert als die per Protokoll geplante letzte Untersuchung oder als Heilung / Stabilisierung der durch die Therapie hervorgerufenen schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse.
GetGoal-S NCT00713830	Die Erhebung der Gesamtmortalität beinhaltet alle Todesfälle nach dem Start der Therapie mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bis zum Ende der Studie. Das Ende der Studie war definiert als die per Protokoll geplante letzte Untersuchung oder als Heilung / Stabilisierung der durch die Therapie hervorgerufenen schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse.
GetGoal-L NCT00715624	Die Erhebung der Gesamtmortalität beinhaltet alle Todesfälle nach dem Start der Therapie mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bis zum Ende der Studie. Das Ende der Studie war definiert als die per Protokoll geplante letzte Untersuchung oder als Heilung / Stabilisierung der durch die Therapie hervorgerufenen schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse.
GetGoal-M NCT00712673	Die Erhebung der Gesamtmortalität beinhaltet alle Todesfälle nach dem Start der Therapie mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bis zum Ende der Studie. Das Ende der Studie war definiert als die per Protokoll geplante letzte Untersuchung oder als Heilung / Stabilisierung der durch die Therapie hervorgerufenen schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse.
GetGoal-F1 NCT00763451	Die Erhebung der Gesamtmortalität beinhaltet alle Todesfälle nach dem Start der Therapie mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bis zum Ende der Studie. Das Ende der Studie war definiert als die per Protokoll geplante letzte Untersuchung oder als Heilung / Stabilisierung der durch die Therapie hervorgerufenen schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse.
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Die Erhebung der Gesamtmortalität beinhaltet alle Todesfälle nach dem Start der Therapie mit dem zu untersuchenden Arzneimittel bis zum Ende der Studie. Das Ende der Studie war definiert als die per Protokoll geplante letzte Untersuchung oder als Heilung / Stabilisierung der durch die Therapie hervorgerufenen schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse.

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-M NCT00712673	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-F1 NCT00763451	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GetGoal-Duo1 NCT00975286	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Das Verzerrungspotential der RCT des direkten Vergleichs (GetGoal-X, NCT00707031) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

EFC10780

Das Verzerrungspotential der Studie EFC10780 (NCT00976973) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-S

Das Verzerrungspotential von GetGoal-S (NCT00713830) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-L

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-L (NCT00715624) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-M

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-M (NCT00712673) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-F1

Das Verzerrungspotential der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

GetGoal-Duo1

Das Verzerrungspotential von GetGoal-Duo1 (NCT00975286) ist niedrig. Das Verzerrungspotential des erhobenen Endpunktes wird in der Studie ebenfalls als niedrig eingestuft; die Endpunkterheber sind verblindet, die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gesamtmortalität**	**Lixisenatid**	**Vergleichsarm**
GetGoal-X NCT00707031	Intervention	Lixisenatid (n = 318)	Exenatide (n = 316)
	Anzahl	318	316
	Tod während der Studie	4	4
	prozentualer Anteil (%)	1,3	1,3
	Differenz der Anteile gegenüber Exenatide (%) [95 % KI]	0,0 [-2,1%; 2,1%]]	p = 0,99
	OR [95 % KI]	0,99 [0,25; 4,01]	p = 0,99
EFC10780 NCT00976937	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 158)	Sitagliptin + Metformin (n= 161)
	Anzahl	158	161
	Tod während der Studie	0	0
	prozentualer Anteil (%)	0	0
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	0 [-2,3%; 2,3%]	p = 1
	OR [95 % KI]	nicht definiert	
GetGoal-S NCT00713830	Intervention	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 574)	Placebo + Sulfonylharnstoff + ggf. Metformin (n = 285)
	Anzahl	574	285
	Tod während der Studie	3	1
	prozentualer Anteil (%)	0,5	0,4
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	0,2 [-1,5%; 1,2%]]	p = 0,73
	OR [95 % KI]	1,49 [0,15; 14,41]	p = 0,73

GetGoal-L NCT00715624	Intervention	Lixisenatid + Basalinsulin +ggf. Metformin (n= 328)	Placebo + Basalinuslin +ggf. Metformin (n= 167)
	Anzahl	328	167
	Tod während der Studie	3	2
	prozentualer Anteil (%)	0,9	1,2
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	-0,3 [-3,4%; 1,7%]	p = 0,77
	OR [95 % KI]	0,76 [0,13; 4,60]	p = 0,77
GetGoal-M NCT00712673	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 510)	Placebo + Metformin (n= 170)
	Anzahl	510	170
	Tod während der Studie	3	0
	prozentualer Anteil (%)	0,6	0,0
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	0,6 [-1,6%; 1,7%]	p = 0,32
	OR_{Peto} [95 % KI]	3,81[0,28; 52,2]	
GetGoal-F1 NCT00763451	Intervention	Lixisenatid + Metformin (n= 322)	Placebo + Metformin (n= 160)
	Anzahl	322	160
	Tod während der Studie	3	3
	prozentualer Anteil (%)	0,9	1,9
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	-0,9 [-4,5%; 1,2%]	p = 0,38
	OR [95 % KI]	0,49 [0,10; 2,47]	p = 0,38
GetGoal-Duo1 NCT00975286	Intervention	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)	Placebo + Insulin glargin + Metformin + ggf. Glitazone (n= 223)
	Anzahl	223	223
	Tod während der Studie	1	2
	prozentualer Anteil (%)	0,4	0,9
	Differenz der Anteile gegenüber Placebo (%) [95 % KI]	-0,4 [-2,8%; 1,7%]	p = 0,56
	OR [95 % KI]	0,50 [0,04; 5,53]	p = 0,56

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

In jeder der Studien wurde Lixisenatid in einer anderen Therapiekombination verabreicht bzw. in einem anderen Applikationsschema, so dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich ist.

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.

4.3.1.3.14 Subgruppenanalyse Teilanwendungsgebiet 7 (Lixisenatid in Kombination mit Metformin) Patienten BMI > 30 kg/m^2 – RCTs

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.

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

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

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

GetGoal-X

Im Folgenden sollen die Ergebnisse aus der Studie GetGoal-X (NCT00707031) für die Subpopulation der Patienten mit einem BMI > 30 kg/m^2 dargestellt werden (Teilanwendungsgebiet 7). Dies bezieht sich auf den Therapiehinweis des G-BA zu Exenatide, der speziell auf dieses Patientenkollektiv mit einem BMI > 30 kg/m^2 abstellt, da die Fettleibigkeit als Risikofaktor für eine Insulinresistenz gilt. Eine Insulinresistenz erfordert hohe Insulindosierungen und führt dadurch zu einer weiteren Gewichtszunahme [20]. Sanofi-Aventis sieht es daher als wichtig an, diesen Vergleich, wenn auch so im Beratungsgespräch nicht als zweckmäßiger Vergleich definiert [18], dennoch darzustellen. Epidemiologische Daten zum Anteil von Typ-2-Diabetikern mit deutlich erhöhtem Körpergewicht bestätigen diesen therapeutischen Bedarf in der Behandlung von Typ-2-Diabetes [21].

Folgende Subgruppenanalysen waren im Studienprotokoll *a priori* nicht geplant und wurden *post hoc* durchgeführt.

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter [Jahre] (Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht w /m (%)**	**Erkrankungsdauer [Jahre] (Mittelwert ± SD)**	**HbA1c [%] zum Screeningzeitpunkt (Mittelwert ± SD)**	**BMI [kg/m^2] zum Screeningzeitpunkt (Mittelwert ± SD)**
GetGoal-X NCT00707031	420	56,2 ± 9,4	50,5 / 49,5	6,18 ± 5,03	7,97 ± 0,80	36,81 ± 5,39
Lixisenatid und Metformin	214	56,7 ± 8,6	57,9 / 42,1	6,50 ± 5,67	7,94 ± 0,80	36,75 ± 5,26
Exenatide und Metformin	206	55,7 ± 10,1	42,7 /57,3	5,85 ± 4,22	7,99 ± 0,80	36,88 ± 5,53

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Mortalität der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Lixisenatid (n = 214)**	**Exenatide (n = 206)**
GetGoal-X NCT00707031	Tod während der Studie		
	Anzahl	216	207
	Tod während der Studie	3	3
	prozentualer Anteil (%)	1,39	1,45
	OR [95 % KI]	0,958 [0,191; 4,800] p = 0,958	
GetGoal-X NCT00707031	TEAE, die zum Tod führten		
	Anzahl	216	207
	TEAE die zum Tod führten	2	2
	prozentualer Anteil (%)	0,93	0,97
	OR [95 % KI]	0,958 [0,134; 6,864] p = 0,966	

Tabelle 4-62: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**HbA1c (%)**	**Lixisenatid (n = 214)**	**Exenatide (n = 206)**
GetGoal-X NCT00707031	Baseline		
	Anzahl	214	206
	Mittelwert (SD)	7,94 (0,80)	7,99 (0,80)
	Median	7,80	7,90
	Min : Max	6,10 : 10,10	6,10 : 9,90
	Veränderung von Baseline (LOCF)		
	Anzahl	202	197
	Mittelwert	- 0,81 (0,90)	- 1,01 (0,91)
	Median	- 0,80	- 1,00
	Min : Max	- 3,1 : 3,8	- 3,2 : 3,4
	LS Mittelwert (SE)	- 0,495 (0,166)	- 0,663 (0,171)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) [a] gegenüber Exenatide [95 % KI]	0,168 (0,085) [0,002; 0,335]	

[a] Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe, Stratifizierung nach HbA1c zum Screeningzeitpunkt (< 8,0 %, ≥ 8,0 %), Stratifizierung nach BMI zum Screeningzeitpunkt (< 30 kg/m^2; ≥ 30 kg/m^2) sowie Land als *fixed effects* und HbA1c Baselinewert als Kovariate

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Anteil Patienten mit HbA1c < 7 % der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**HbA1c (%)**	**Lixisenatid (n = 214)**	**Exenatide (n = 206)**
GetGoal-X NCT00707031	Anzahl	214	206
	Anzahl Patienten < 7 %	100	100
	Prozentualer Anteil (%)	49,50	50,76
	OR [95 % KI]	0,951 [0,642; 1,408] p = 0,802	

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 6,5 % der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**HbA1c (%)**	**Lixisenatid (n = 214)**	**Exenatide (n = 206)**
GetGoal-X NCT00707031	Anzahl	214	206
	Anzahl Patienten ≤ 6,5 %	60	71
	Prozentualer Anteil (%)	29,70	36,04
	OR [95 % KI]	0,750 [0,493; 1,140] p = 0,178	

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung von Baseline) der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Körpergewicht (kg)**	**Lixisenatid (n = 214)**	**Exenatide (n = 206)**
GetGoal-X NCT00707031	Baseline		
	Anzahl	214	206
	Mittelwert (SD)	101,46 (18,01)	105,96 (20,74)
	Median	99,30	103,60
	Min : Max	69,50 : 176,00	70,60 : 192,80
	Veränderung von Baseline		
	Anzahl	202	196
	Mittelwert	- 3,20 (3,07)	- 4,42 (4,50)
	Median	- 3,00	- 3,80
	Min : Max	- 13,00 : 9,80	- 24,20 : 5,00
	LS Mittelwert (SE)	- 3,515 (0,765)	- 4,776 (0,788)
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) [a] gegenüber Exenatide [95 % KI]	1,261 (0,391) [0,491; 2,030] p = 0,001	

[a] Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe, Stratifizierung nach HbA1c zum Screeningzeitpunkt (< 8,0 %, ≥ 8,0 %), Stratifizierung nach BMI zum Screeningzeitpunkt (< 30 kg/m^2; ≥ 30 kg/m^2) sowie Land als *fixed effects* und HbA1c Baselinewert als Kovariate

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Anteil Patienten mit Gewichtsverlust ≥ 5 % (von Baseline) der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Körpergewicht (kg)	Lixisenatid (n = 214)	Exenatide (n = 206)
GetGoal-X NCT00707031	Anzahl	214	206
	Anzahl Patienten ≥ 5 % Gewichtsverlust	54	62
	Prozentualer Anteil (%)	27,73	31,63
	OR [95 % KI]	0,789 [0,511; 1,216] p = 0,283	

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Lebensqualität erhoben über PAGI-QOL der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PAGI-QOL Summenwert	Lixisenatid (n = 214)	Exenatide (n = 206)
GetGoal-X NCT00707031	Baseline		
	Anzahl	205	195
	Mittelwert (SD)	0,64 (0,77)	0,63 (0,77)
	Median	0,25	0,36
	Min : Max	0,00 : 3,12	0,00 : 3,53
	Veränderung von Baseline (LOCF)		
	Anzahl	205	195
	Mittelwert (SD)	- 0,13 (0,53)	- 0,12 (0,58)
	Median	0,00	0,00
	Min : Max	- 1,84 : 1,48	- 1,86 : 3,49
	LS Mittelwert (SE)	- 0,127 (0,0993)	
	Differenz der LS Mittelwerte (SE) [a] gegenüber Exenatide [95 % KI]	0,005 (0,051) [- 0,095 ; 0,105] p = 0,923	

[a] Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe, Stratifizierung nach HbA1c zum Screeningzeitpunkt (< 8,0 %, ≥ 8,0 %), Stratifizierung nach BMI zum Screeningzeitpunkt (< 30 kg/m^2; ≥ 30 kg/m^2) sowie Land als *fixed effects* und HbA1c Baselinewert als Kovariate

Tabelle 4-68: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	bestätigte symptomatische Hypoglykämien		Lixisenatid (n = 214)	Exenatide (n = 206)
GetGoal-X NCT00707031	Anzahl		216	207
		Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	9	21
		Prozentualer Anteil (%)	4,17	10,14
		OR [95 % KI]	0,385 [0,172; 0,862] p = 0,020	

Tabelle 4-69: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien (jedwede) der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	schwere Hypoglykämien (jedwede)		Lixisenatid (n = 214)	Exenatide (n = 206)
GetGoal-X NCT00707031	Anzahl		216	207
		Anzahl Patienten mit Hypoglykämie	0	0
		Prozentualer Anteil (%)	0	0

Es wurden keine schweren Hypoglykämien ob bestätigt oder symptomatisch im Studienverlauf berichtet weder für Lixisenatid noch für Exenatide.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Unerwünschte Ereignisse (TEAE)		Lixisenatid (n = 214)	Exenatide (n = 206)
GetGoal-X NCT00707031	Anzahl		216	207
		Anzahl Patienten mit TEAE	176	167
		Prozentualer Anteil (%)	81,48	80,68
		OR [95 % KI]	1,054 [0,648; 1,715] p = 0,833	

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Studienabbruch führten**	**Lixisenatid (n = 214)**	**Exenatide (n = 206)**
GetGoal-X NCT00707031	Anzahl	216	207
	Anzahl Patienten mit TEAE, die zum Studienabbruch führten	25	20
	Prozentualer Anteil (%)	11,57	9,66
	OR [95 % KI]	1,224 [0,657; 2,279] p = 0,524	

Tabelle 4-72: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse der Subpopulation eines BMI > 30 kg/m^2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Schwere unerwünschte Ereignisse (TEAE)**	**Lixisenatid (n = 214)**	**Exenatide (n = 206)**
GetGoal-X NCT00707031	Anzahl	216	207
	Anzahl Patienten mit schweren TEAE	17	16
	Prozentualer Anteil (%)	7,87	7,73
	OR [95 % KI]	1,020 [0,501; 2,076] p = 0,957	

4.3.1.3.15 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Der Nutzen von Lixisenatid wurde in einem umfassenden Studienprogramm (GetGoal) untersucht. Sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Aktivkontrolle zeigten sich deutliche Vorteile von Lixisenatid (20 µg 1x täglich) hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Werts, des Nüchtern- als auch des postprandialen Blutzuckers, der Hypoglykämierate, des Gewichts sowie der unerwünschten Ereignisse.

Der Zusatznutzen von Lixisenatid stellt sich in den unterschiedlichen Teilanwendungsgebieten wie folgt dar:

Allen Anwendungsgebieten gemeinsam sind eine klinisch relevante Verminderung von Hypoglykämien sowie eine deutliche Gewichtsreduktion unter Lixisenatid bei vergleichbar guter Stoffwechseleinstellung (HbA1c, Nüchternblutzucker, verminderte Blutzuckerspitzen und insgesamt geringere Blutzuckeranstiege nach der Mahlzeit). Die randomisiert kontrolliert beobachteten Patienten erreichten zu einem hohen Prozentsatz die leitliniengerechten Therapieziele von < 6,5% HbA1c bzw. < 7% HbA1c ohne erhöhte Raten an Hypoglykämien bzw. Gewichtszunahme. Damit werden in hohem Maße Therapieziele erreicht, die erwiesenermaßen das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern reduzieren, ohne dabei andere Risikofaktoren wie Hypoglykämien oder Gewichtszunahme zu begünstigen.

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.

Keiner der durch den G-BA geforderten Nachweise zum Zusatznutzen gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien war über direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) erbringbar. Daher sollen in den folgenden Abschnitten 3 indirekte Vergleiche nach Vorgabe des G-BA [18] sowie nach Meinung und Interpretation von Sanofi-Aventis (vgl. Modul 3A Abschnitt 3.1.1) dargestellt werden. Diese indirekten Vergleiche beziehen sich auf folgende Therapieregime von Lixisenatid sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Tabelle 4-73: Indirekte Vergleiche von Lixisenatid und den entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien

In Kombination mit oralen Antidiabetika:		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie (Konkretisierung)**
1a	Lixisenatid + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1b	Lixisenatid + Metformin	Humaninsulin + Metformin (bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Sulfonylharnstoffe)
2a	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff
2b	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin [18] [20] + Sulfonylharnstoff (bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Metformin)
3	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin + Sulfonylharnstoff

[20] Aus dem Hinweis des G-BA zur zVT Metformin + Sulfonylharnstoff: „Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption, sofern nach Fachinformation geeignet.“ Bei einer Kontraindikation für Metformin ergibt sich aus diesem Hinweis nach Interpretation von Sanofi-Aventis die aufgeführte zVT.

In Kombination mit Basalinsulin:		
	Therapieregime zbA	**zweckmäßige Vergleichstherapie**
4	Kombination Lixisenatid mit Basalinsulin	Humaninsulin (Bolus- + Basalinsulin; Intensivierte konventionelle Insulintherapie/ICT, ggf. in Kombination mit Metformin)
5	Kombination Lixisenatid mit Basalinsulin und Metformin	Humaninsulin (Bolus- + Basalinsulin; Intensivierte konventionelle Insulintherapie/ICT, ggf. in Kombination mit Metformin)

Für eine bessere Übersichtlichkeit der einzelnen Vergleiche werden sie folgend einzeln in entsprechenden Abschnitten dargestellt. Zusätzlich wurden zur Unterstützung der indirekten Vergleiche zu Teilanwendungsgebiet 3 und 5 weitere Analysen eingebracht (vgl. Abschnitt 4.3.2.11).

4.3.2.2 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 1a (Lixisenatid in Kombination mit Metformin)

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 1a

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

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

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 3 abgeschlossen				
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin Sitagliptin und Metformin
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone Placebo und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Pioglitazon und ggf. Metformin Placebo und Pioglitazon und ggf. Metformin
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Exenatide und Metformin
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	nein	abgeschlossen	52 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 24 Wochen)	Lixisenatid (1-Schritt vs. 2-Schritt-Titration)
Phase 3 nicht abgeschlossen				
EFC11319 ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	nein	rekrutierend	176 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC12382 NCT01632163	nein	rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	nein	rekrutierend	26 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Insulin glulisin und Insulin glargin und ggf. Metformin
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 2				
ACT6011	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid und Metformin Lixisenatid und Sulfonylharnstoff Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff
DRI6012 NCT00299871	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
PDY6797	ja	abgeschlossen	5 und 6 Wochen	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	ja	abgeschlossen	1 Monat	Lixisenatid und Metformin Liraglutid und Metformin
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Insulin glargin / Lixisenatid Fixkombination Insulin glargin und Metformin
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid zur Hauptmahlzeit Lixisenatid zum Frühstück
PDY12625 NCT01596504 2012-000027-40	nein	rekrutierend	8 Wochen.	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Liraglutid und Insulin glargin und ggf. Metformin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-74 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Auflistung in Tabelle 4-74 entspricht dem Stand 13.03.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-74 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung im indirekten Vergleich herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die generell nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	Studie von Lixisenatid in Kombination mit Pioglitazon, welches in Deutschland einem Verordnungsausschluß unterliegt.
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	Studienabschluss voraussichtlich im Mai 2014, kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom. [Rekrutierungsstatus: 5367/9000 gescreened, 4114/5964 randomisiert].
EFC12382 NCT01632163	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase und ist voraussichtlich im März 2015 abgeschlossen.
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
ACT6011	Studiendauer mit 4 Wochen zu gering
DRI6012 NCT00299871	Studie zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmal täglicher und zweimal täglicher Gabe. Studiendauer mit 13 Wochen zu gering.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PDY 6797	Studie mit patientenindividueller Dosisanpassung von Lixisenatid mit einer Gabe QD oder BID. Diese Applikationsform entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung besteht für eine 1-mal tägliche Gabe von Lixisenatid.
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	Phase-2-Studie ohne Bericht zu patientenrelevanten Endpunkten. Studiendauer mit 1 Monat zu gering.
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
PDY12625 NCT01596504	Studie ohne *a priori* festgelegte und nutzenbewertungsrelevante Endpunkterhebung. Studie befindet sich momentan in der Rekruitierungsphase und ist voraussichtlich im Februar 2013 abgeschlossen.

Tabelle 4-75 zeigt alle Studien des pU, die insgesamt von der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Die folgende Tabelle 4-76 beinhaltet zusätzlich die Studien, die nicht für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 1a (Lixisenatid in Kombination mit Metformin) berücksichtigt wurden. Bei der Begründung der Nichtberücksichtigung der Studie ist bei Zutreffen mehrerer Ausschlussgründe lediglich der Hauptgrund aufgeführt.

Tabelle 4-76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzen¬bewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Die systematische Literatursuche ergab keine relevanten Treffer zu Studien der zVT mit dem hier entsprechenden Brückenkomparator Placebo + Metformin
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Die systematische Literatursuche ergab keine relevanten Treffer zu Studien der zVT mit dem hier entsprechenden Brückenkomparator Placebo + Metformin

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

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Im Abschnitt 4.3.1.1.4 wurde bereits daraufhingewiesen, dass eine weitere Suche nach „Lixisenatid“ in Studien zu den einzelnen Teilanwendungsgebieten nicht notwendig erscheint, da die bibliographische Suche und die Suche in Studienregistern keine zusätzlichen Treffer zur Liste des pU erbrachte. Für die Teilanwendungsgebiete wird daher jeweils nur nach den vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien gesucht bzw. falls erforderlich nach Studien solcher Therapieregime, die als Brückenkomparatoren im Netzwerk des indirekten Vergleichs dienen können.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Es wurde jeweils placebo- und aktivkontrollierte RCTs mit dem zu vergleichenden Arzneimittel gesucht. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A dargestellt.

Von den insgesamt erzielten 965 Treffern wurden infolge des Dubletten-Checks 213 Treffer ausgeschlossen (vgl. Abbildung 4-2).

Nach dem Titel-/Abstractscreening wurden anhand der Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) 701 Treffer ausgeschlossen. Die verbleibenden 51 Treffer wurden im Volltext geprüft und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in relevante und nicht relevante Treffer eingestuft.

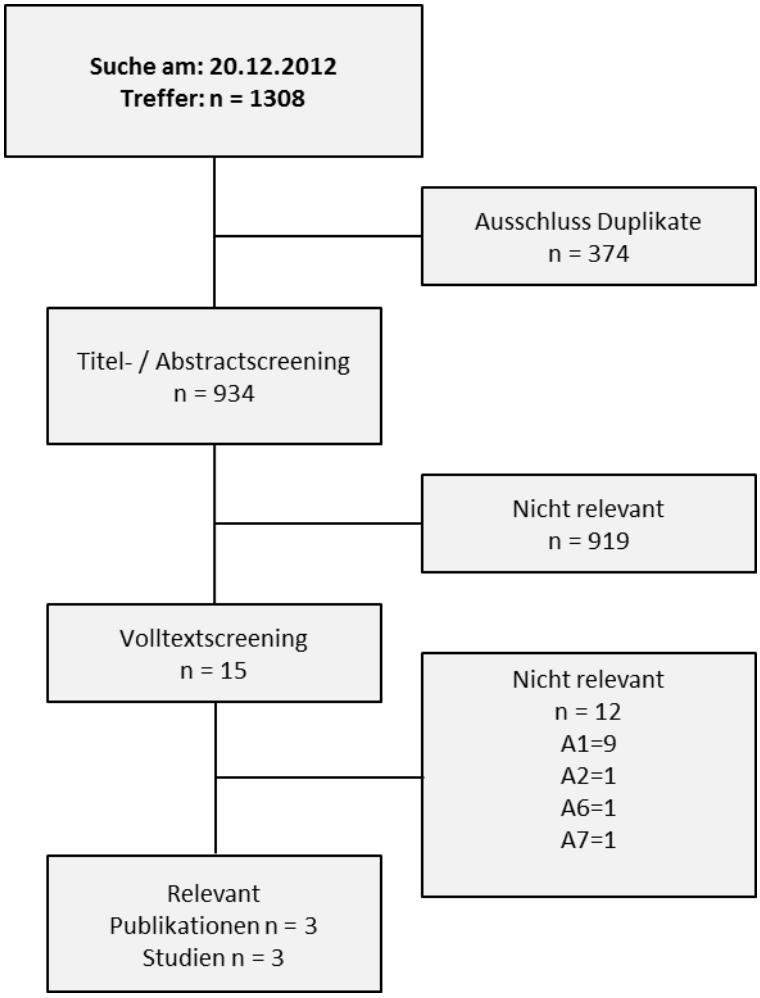

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCTs des zu vergleichenden Arzneimittels für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebietes 1a

4.3.2.2.1.3 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 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 1a

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2, 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-77: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 1a

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
GetGoal-X NCT00707031	ja	ja	nein	ja [15]	ja, [3]	nein
EFC10780 NCT00976937	ja	ja	nein	ja [16]	ja, [4]	nein
aktivkontrollierte Studie mit dem zu vergleichenden Arzneimittel bzw. Arzneimitteln, die als Brückenkomparatoren fungieren						
Derosa *et al.*, 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja [22]
Derosa *et al.*, 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja [23]
Arechavaleta *et al.*, 2011	nein	nein	ja	nein	ja, [24]	ja [25]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

4.3.2.2.2 Charakteristika der Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 1a

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-78: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich des Teilanwendunggebietes 1

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-X NCT00707031	RCT, offen, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit bestehender Metformintherapie einer stabilen Dosis von mindestens 1,5 g/Tag für mindestens 3 Monate vor Screening und einem HbA1c ≥	Lixisenatid und Metformin (n = 318) Exenatide und Metformin (n = 316)	Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer Titration Exenatide 5 µg bid für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 10 µg bid bis zum Ende der	122 Zentren in 18 Ländern 06/2008 – 11/2010	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - FPG, - Körpergewicht, - Anteil der Patienten, die einen HbA1c < 7 % oder ≤ 6,5 % erreicht haben, - Gastrointestinale Nebenwirkungen,

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**
		7,0 % und ≤ 10 % zum Screening-zeitpunkt		Behandlungsdauer primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlänger-ung, 3 Tage Nachbeobachtung		- Lebensqualität, - symptomatische, bestätigte Hypo-glykämien, - schwere symptomatische, bestätigte Hypo-glykämien
Derosa *et al.*, 2010	RCT, einfach verblindet, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes eines Alters ≥ 18 Jahre beiden Geschlechts nach den Kriterien der *European Society of Cardiology* und *European Association for the Study of Diabetes guidelines*	Exenatide und Metformin (n = 63) Glibenclamid und Metformin (n = 65)	Titration Exenatide für 4 Woche 5 µg bid und danach Erhaltungsdosis 10 µg für 12 Monate Titration Glibenclamid 2,5 mg tid für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 5 mg tid für 12 Monate primäre Studiendauer 12 Monate	7 Zentren in Italien keine Angaben zum Studienzeitraum	Primäre, sekundäre Zielkriterien in der Publikation nicht klar definiert. Erhoben wurden: - Körpergewicht, - glykämische Kontrolle, - ß-Zellfunktion - Insulinresistenz, - Entzündungsparamete r (Resistin, RBP-4, Hs-CRP) Werte wurden in den Monaten 3, 6, 9, 12 erfasst.
Derosa *et al.*, 2011	RCT, einfach verblindet, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes eines Alters ≥ 18 Jahre beiden Geschlechts nach den Kriterien der *European Society of*	Exenatide und Metformin (n = 57) Glimepirid und Metformin (n = 54)	Titration Exenatide für 4 Woche 5 µg bid und danach Erhaltungsdosis 10 µg für 12 Monate	7 Zentren in Italien keine Angaben zum Studienzeitraum	Primäre, sekundäre Zielkriterien in der Publikation nicht klar definiert. Erhoben wurden: - Körpergewicht,

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**
		Cardiology und *European Association for the Study of Diabetes guidelines*		Titration Glimepirid 1 mg tid für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 2 mg tid für 12 Monate primäre Studiendauer 12 Monate		- glykämische Kontrolle, - ß-Zellfunktion - Insulinresistenz, - Entzündungsparameter (Resistin, RBP-4, Hs-CRP) Werte wurden in den Monaten 3, 6, 9, 12 erfasst.
EFC10780 NCT00976937	RCT, Doppeldummy, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit bestehender Metformintherapie einer stabilen Dosis von mindestens 1,5 g/Tag für mindestens 3 Monate vor Screening; adipös (Body mass index [BMI] ≥ 30 kg/m^2); im Alter von 18 Jahren bis jünger als 50 Jahren und einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screeningzeitpunkt	Lixisenatid und Metformin (n = 158) Sitagliptin und Metformin (n = 116)	Während einer 1-wöchigen Placebo Run-in Phase applizierten alle Patienten das volumenangepasste Placebo zu Lixisenatid 10 µg QD am Morgen innerhalb der Stunde vor dem Frühstück; sowie die 100 mg Kapsel des Sitagliptin Placebo am Morgen mit oder ohne Nahrungsaufnahme ca. zur selben Zeit jeden Tag in einer Einfachverblindung.	92 Zentren in 13 Ländern 00/2009 – 03/2011	**Primär:** - HbA1c, - Körpergewicht **Sekundär:** - Absolute Veränderung HbA1c, - Absolute Veränderung Körpergewicht, - FPG, - Plasmaglukose, - C-Peptid, - Glukagon, - Proinsulin, - HOMA-IR, - HOMA-β, - Sicherheit und

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**
				Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer primäre Studiendauer 24 Wochen, 3 Tage Nachbeobachtung		Verträglichkeit, - Entwicklung Anti-Lixisenatid-Antikörper
Arechavaleta *et al.*, 2011	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert, multinational, multizentrisch	Patienten mit einem Alter ≥ 18 Jahre mit Typ-2-Diabetes und inadequater glykämischer Kontrolle (definiert duch einen HbA1c ≥ 6.5 und ≤ 9.0 %) einer Therapie einer stabilen Dosis von Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) sowie Diät und Bewegung für mindestens 12 Wochen vor der Screeningunter-suchung.	Sitagliptin 100 mg und Metformin (n = 516) Glimepirid und Metformin (n = 519)	2 Wochen Placebo Run-in Glimepirid Startdosis betrug 1 mg/Tag und konnte in Abhängigkeit der selbstgemessenen Blutglukose auftitriert warden bis zu einer maximalen Dosis von 6 mg/Tag Studiendauer 30 Wochen	multizentrisch, multinational keine Angaben zum Studienzeitraum	**Primär***:* - Veränderung gegenüber Baseline HbA1c in Woche 30 **Sekundäre:** - Patienten [%] mit HbA1c-Werten <7 und <6,5 % - Veränderung gegenüber Baseline NPG - Mittlere oder mediane Veränderung gegenüber Baseline Gesamtcholesterol, LDL-C, HDL-C und Triglyceride - EQ-5D bei Studienbeginn,

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**
						Woche 18 und Woche 30

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Interventionen – RCTs mit dem zu bewertenden und dem zu vergleichenden Arzneimitteln

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	**<Gruppe 3>**	**<Gruppe 4>**	**Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase**
GetGoal-X NCT00707031	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD + Metformin > 1,5 g; ≤ 3,0 g	Exenatide 10 µg s.c. bid + Metformin < 1,5 g; ≥ 3,0 g	-		Lixisenatid: Titration für 1 Woche mit 10 µg und für 1 Woche mit 15 µg Exenatide: Titration 5 µg bid für 4 Wochen und danach Erhaltungsdosis 10 µg
Derosa *et al.*, 2010		Exenatide 10 µg s.c. bid + Metformin 1.500 ± 500 mg/Tag		Glibenclamid 5 mg tid + Metformin 1.500 ± 500 mg/Tag	Titration Exenatide für 4 Woche 5 µg bid und danach Erhaltungsdosis 10 µg für 12 Monate Titration Glibenclamid 2,5 mg tid für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 5 mg tid für 12 Monate
Derosa *et al.*, 2011		Exenatide 10 µg s.c. bid + Metformin 1.000 – 2.000 mg/Tag		Glimepirid 2 mg tid + Metformin 1.000 – 2.000 mg/Tag	Titration Exenatide für 4 Woche 5 µg bid und danach Erhaltungsdosis 10 µg für 12 Monate Titration Glimepirid 1 mg tid für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 2 mg tid für 12 Monate
EFC10780 NCT00976937	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD		Sitagliptin 100 mg +		1 Woche Placebo Run-in Lixisenatid: Titration für 1 Woche mit 10 µg und

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase
	+ Metformin > 1,5 g; ≤ 3,0 g		Metformin > 1,5 g; ≤ 3,0 g		für 1 Woche mit 15 µg
Arechavaleta *et al.*, 2011			Sitagliptin 100 mg + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag	Glimepirid 1 bis ≤ 6 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag	2 Wochen Placebo Run-in Glimepirid Startdosis betrug 1 mg/Tag und konnte in Abhängigkeit der selbstgemessenen Blutglukose auftitriert warden bis zu einer maximalen Dosis von 6 mg/Tag

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Diabetesdauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m^2) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
GetGoal-X NCT00707031	634	57,4 ± 9,9	46,7 / 53,3	6,76 ± 5,21	8,02 ± 0,79	k. A.	33,60 ± 6,40
Lixisenatid und Metformin	318	57,3 ± 9.2	52,5 / 47,5	6,78 ± 5,54	8,03 ± 0,80	k. A.	33,68 ± 6,28
Exenatide und Metformin	316	57,6 ± 10,7	40,8 /59,2	6,75 ± 4,87	8,02 ± 0,78	k. A.	33,51 ± 6,53
Derosa *et al.*, 2010	128	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Exenatide und Metformin	63	57 ± 8	52,4 / 47,6	k. A.	8,8 ± 0,7	82,0 ± 8,3	28,7 ± 1,5
Glibenclamid und Metformin	65	56 ± 7	49,2 / 50,8	k. A.	8,9 ± 0,8	82,4 ± 9,1	28,5 ± 1,4
Derosa *et al.*, 2011	111	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Exenatide und Metformin	57	56 ± 7	50,9 / 49,1	k. A.	8,7 ± 0,7	80,2 ± 7,5	28,4 ± 1,3
Glimepirid und Metformin	54	55 ± 6	51,9 / 48,1	k. A.	8,8 ± 0,8	81,4 ± 8,1	28,5 ± 1,4

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Diabetesdauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m^2) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
EFC10780 NCT00976937	319	43,1 ± 4,9	59,9 / 40,1	4,42 ± 3,70	8,27 ± 0,85	k. A.	36,76 ± 6,80
Lixisenatid und Metformin	158	42,7 ± 5,2	65,2 / 34,8	4,40 ± 3,86	8,28 ± 0,87	k. A.	36,76 ± 7,25
Sitagliptin und Metformin	161	43,4 ± 4,7	54,7 / 45,3	4,43 ± 3,56	8,25 ± 0,83	k. A.	36,76 ± 6,34
Arechavaleta *et al.*, 2011	1035	k. A.	k. A:	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sitagliptin und Metformin	516	56,3 ± 9,7	45 / 55	6,8 ± 4,6	7,5 ± 0,7	80,6 ± 15,2	29,7 ± 4,5
Glimepirid und Metformin	519	56,2 ± 10,1	46,2 / 53,8	6,7 ± 4,8	7,5 ± 0,8	82,0 ± 16,7	30,2 ± 4,4

Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika sind ausführlich in Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 dargestellt und werden nachfolgend kurz beschrieben. Allen Studien gemeinsam ist ihr Studiendesign als multizentrische RCT. Einzig GetGoal-X ist eine offene Studie, die beiden Studien Derosa *et al.*(2010) und Derosa *et al.*(2011) sind einfach verblindet und die Studien EFC10780 und Arechavaleta *et al.* (2011) jeweils doppelblind. Die Studiendauer aller Studien betrug mindestens 24 Wochen. Die Studien Derosa *et al.*(2010) und Derosa *et al.*(2011) erstreckten sich über 12 Monate, jedoch mit Datenerhebungen zu 3 Monaten, 6 Monaten und 9 Monaten. Die Studiendauer von Arechavaleta *et al.* (2011) betrug 30 Wochen. Die Dosierungen der Studienmedikationen war über alle Studien sehr ähnlich.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Patientencharakteristika sind ausführlich in Tabelle 4-80 dargestellt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug sehr übereinstimmend ca. 57 Jahre. Ausnahme hierbei bildete die Studie EFC10780, da diese nur Patienten bis zu einem Alter von 50 Jahren einschloss. Dementsprechend betrug das durchschnittliche Alter der Patienten in dieser Studie gegenüber den anderen Studien lediglich 43,1 ± 4,9 Jahre. Folglich war in dieser Studie auch die durchschnittliche Diabetesdauer der Patienten geringer (4,42 ± 3,70 Jahre) gegenüber den Studien GetGoal-X und Arechavaleta *et al.* (2011) von ca. 7 Jahren. Der durchschnittliche HbA1c-Wert der Patienten zum Studienbeginn variierte zwischen 7,5 % (Arechavaleta *et al.*, 2011) und 8,9 % (Derosa *et al.*, 2010). Dies entspricht nach den aktuell gültigen Leitlinien in jeder Studie einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter der bestehenden Therapieform und damit auch der Indikation für Lixisenatid [1, 26, 27]. Die Patienten in allen Studien waren übergewichtig bis deutlich adipös, dokumentiert durch einen durchschnittlichen BMI von ca. 28,5 kg/m^2 (Derosa *et al.*, 2010) bis ca. 36,8 kg/m^2 (EFC10780). Der Anteil von Frauen und Männern war über alle Studien nahezu gleich verteilt. Trotz einiger aufgeführter Heterogenitäten können die 5 Studien als vergleichbar bewertet werden und sind somit geeignet für einen indirekten Vergleich.

4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Tabelle 4-81: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zu vergleichenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver-zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
GetGoal-X NCT00707031	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Derosa *et al.*, 2010	ja	ja	unklar	unklar	ja	nein	niedrig
Derosa *et al.*, 2011	k.A.	ja	unklar	unklar	ja	nein	niedrig
EFC10780 NCT00976937	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Arechavaleta *et al.*, 2011	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-X

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktivkontrollierte RCT. Das Verzerrungspotential der RCT GetGoal-X (NCT00707031) wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Zufallsliste im Verhältnis 1:1 mittels IVRS. Die Studie war offen und Patienten und Behandler somit nicht verblindet in Bezug auf die Studienmedikation, jedoch waren die Endpunkterheber verblindet. Eine Verblindung war auf Grund der unterschiedlichen Applikationsschemata auch nicht möglich. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung auch andere Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren lassen sich nicht identifizieren. In der Gesamtschau bleibt somit eine Einstufung zu einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene erhalten.

Derosa *et al.*, 2010

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, einfach verblindete, aktivkontrollierte RCT. Die Studie kann als niedrig verzerrt angesehen werden. Die Randomisierungssequenz wurde durch einen Statistiker mittels Randomisierungscode erstellt und die Randomisierung erfolgte über die Ziehung von Briefumschlägen. Die Studie ist einfach verblindet, wobei Angaben fehlen, ob Patient oder Behandler einer Verblindung unterlagen. In der Regel kann von einer Verblindung des Patienten ausgegangen werden. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ganz ausgeschlossen werden, da zu den Endpunkten keine Konfidenzintervalle gegeben waren und die Analysen auf Basis des Full Analysis Sets durchgeführt wurden. Eine finale Einschätzung des Verzerrungspotentials dieser Studie gestaltet sich von daher schwierig. Es wird jedoch ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da sonst keine weiteren Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren auftreten.

Derosa *et al.*, 2011

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, einfach verblindete, aktivkontrollierte RCT. Es liegen keine Angaben zur Erstellung der Randomisierungssequenz vor, jedoch erfolgte die Randomisierung anhand einer Ziehung von Briefumschlägen, so dass auch von einer adäquaten Zuteilung auszugehen ist. Die Studie ist einfach verblindet, wobei Angaben fehlen, ob Patient oder Behandler einer Verblindung unterlagen. In der Regel kann von einer Verblindung des Patienten ausgegangen werden. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, da zu den Endpunkten keine Konfidenzintervalle gegeben waren und die Analysen auf Basis des Full Analysis Sets durchgeführt wurden. Eine finale Einschätzung des Verzerrungspotentials dieser Studie gestaltet sich von daher schwierig. Es wird jedoch ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da sonst keine weiteren Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren auftreten.

EFC10780

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppeldummy, aktivkontrollierte RCT. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Zufallsliste im Verhältnis 1:1 mittels IVRS. Die Studie weist ein doppeldummy Design auf und war somit verblindet sowohl für Patienten als auch Behandler. Auch waren die Endpunkterheber verblindet. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung auch andere Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren lassen sich nicht identifizieren. Das Verzerrungspotential der RCT EFC10780 (NCT00976937) wird damit als niedrig eingestuft.

Arechavaleta *et al.*, 2011

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelt verblindete, aktivkontrollierte RCT. Die Studie kann als niedrig verzerrt angesehen werden. Die Randomisierung erfolgte über einen verdeckten und computererzeugten Aufteilungsplan. Die Studie ist doppelblind für Patient und Behandler. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen des Teilanwendungsgebietes 1a

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 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Patienten mit symptoma-tischer Hypoglykämie	Körpergewicht (Veränderung zur Baseline)	HbA1c (Veränderung zur Baseline)	Studienab-brüche auf Grund unerwünschter Nebenwir-kungen	Unerwünschte Ereignisse	Schwer-wiegende unerwünschte Ereignisse
GetGoal-X NCT00707031	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Derosa *et al.*, 2010	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja
Derosa *et al.*, 2011	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja
EFC10780 NCT00976937	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Arechavaleta *et al.*, 2011	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.2.2.3.1 Symptomatische Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCTs

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.

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

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu symptomatische Hypoglykämien herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1	EFC10780 NCT00715624	•	•	
1	Arechavaleta *et al.*, 2011		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

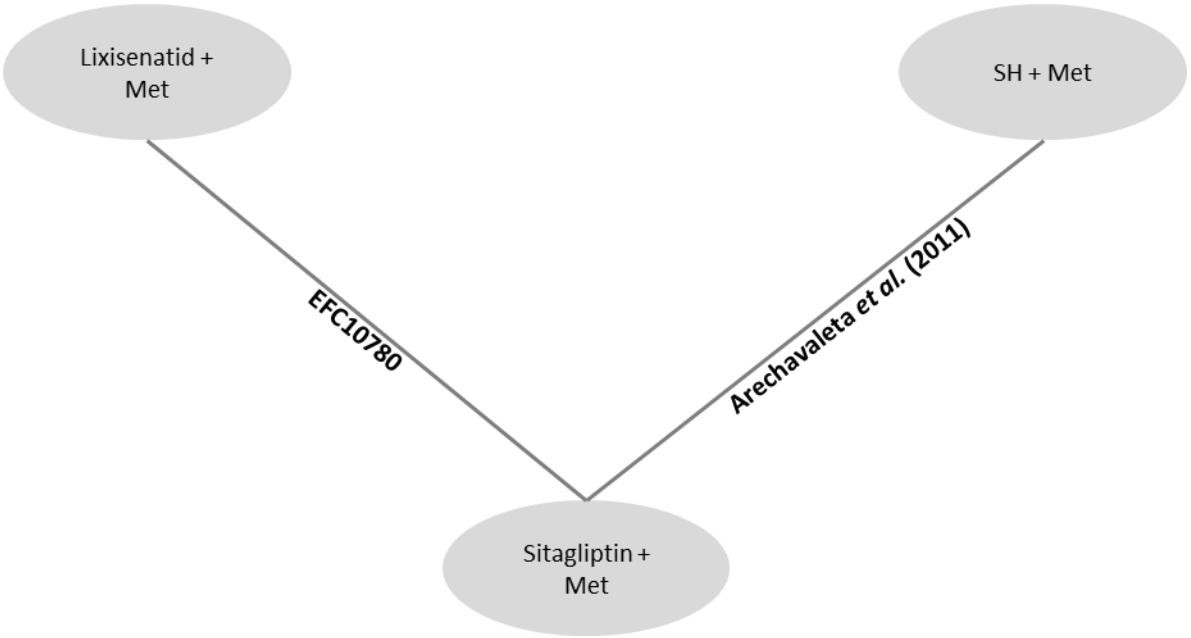

Abbildung 4-3: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu symptomatische Hypoglykämien

In den Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) finden sich keine Angaben zu der Anzahl Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien. Deshalb kann ein indirekter Vergleich über die Brücke Exenatid + Metformin nicht geführt werden. Es verbleiben daher nur die beiden Studien EFC10780 (NCT00715624) und Arechavaleta *et al.* (2011) für den hier zu beschreibenden Endpunkt.

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von symptomatische Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
EFC10780 NCT00715624	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren (z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich hierzu war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Registration einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasma¬glukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien berichtet. Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte. Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale auftreten: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse auch erfüllten. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)
Arechavaleta *et al.*, 2011	Patienten wurden unterrichtet zu den Symptomen von Hypoglykämien (z.B. Schwäche, Schwindel, Zittern, Schwitzen, Herzrasen und Verwirrtheit) und wurden dazu aufgefordert beim Auftreten dieser Symptome ihren Blutzuckerwert zu bestimmen, aber auch jedwede Verzögerung der Behandlung der Symptome zu vermeiden. Um dem Untersucher zu helfen, wurden die Patienten instruiert in der Verwendung eines Protokolls zur Hypoglykämiebestimmung um potentielle hypoglykämische Episoden und Informationen zum Schweregrad aufzuzeichnen (wie z.B. die Assistenz einer anderen Person oder medizinische Behandlung). Episoden, die durch den Untersucher als Hypoglykämie bestimmt wurden, wurden als unerwünschtes Ereignis einer Hypoglykämie dokumentiert. Die Dokumentation eines Blutglukosewertes zum Zeitpunkt der erfahrenen Symptome durch den Patienten war nicht notwendig für die Dokumentation als Hypoglykämie. Ereignisse symptomatischer Hypoglykämien wurden wie folgt analysiert: solche die keiner

	weiteren Hilfe bedurften, solche die nicht medizinischer Hilfe bedurften und solche die eine medizinische Hilfe bedurften oder sich durch einen deutliche Beeinträchtigung des Bewusstseins bis hin zur Bewusstlosigkeit zeigten.

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

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische Hypoglykämien in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EFC10780 NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Arechavaleta *et al.*, 2011	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-81 aufgeführt, besteht für alle Studien dieses indirekten Vergleichs ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene. Für die beiden Studien im indirekten Vergleich zu symptomatischen Hypoglykämien bleibt auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential bestehen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt wurde und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren (vgl. Tabelle 4-85).

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit mind. 1 sympt. Hypoglykämie	OR [b]	95% KI [b]	p-Wert
EFC10780 NCT00715624	Lixisenatid	158 (158)	1	0,336	0,035; 3,260	0,347 [b]
	Sitagliptin	161 (161)	3			
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	36	0,266	0,179; 0,396	< 0,001
	Sulfonyl-harnstoff	519 (518)	114			

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.
[b] Eigene Berechnungen

Die Ergebnisse der beiden Studien EFC10780 und Arechavaleta *et al.* (2011) zeigen insgesamt eine geringe Inzidenz für Hypoglykämien der Kombinationstherapien Lixisenatid bzw. Sitagliptin jeweils zusammen mit Metformin. Hingegen ist die Therapie aus Sulfonylharnstoff + Metformin deutlich mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien behaftet. Dies ist im Falle der Studie Arechavaleta *et al.* (2011) statistisch signifikant mit einem deutlichen Vorteil zu Gunsten von Sitagliptin angezeigt durch ein OR von 0,266 (95 % KI 0,179; 0,396). Der Vergleich zum Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zwischen Lixisenatid und Sitagliptin zeigt keinen statitisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen (OR = 0,336; 95 % KI 0,035 - 3,260; p = 0,347). Numerisch ist ein Vorteil der Therapie von Lixisenatid + Metformin zu verzeichnen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Tabelle 4-87: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit mind. 1 sympt. Hypoglykämie	OR	95% KI	p-Wert
EFC10780 NCT00715624	Lixisenatid	158 (158)	1	0,336	0,035; 3,260	0,347
	Sitagliptin	161 (161)	3			
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	36	0,266	0,179; 0,396	< 0,001
	Sulfonylharnstoff	519 (518)	114			
Indirekter Vergleich	**Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff**			**0,089**	**0,009; 0,897**	**0,040**

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zeigt einen signifikanten und relevanten Vorteil zu Gunsten der Therapie von Lixisenatid + Metformin gegenüber der Kombination von Sulfonylharnstoff + Metformin mit einem OR von 0,089 (95% KI 0,009 - 0,897; p = 0,040).

Sensitivitätsanalysen:

Da die Inzidenz von Hypoglygämien in der Studie EFC10780 gering ist und die Anzahl der Patienten in den beiden Behandlungsarmen nahezu gleich ist, wurden die Odds Ratios zusätzlich mit der Peto Methode bestimmt und mit diesen Odds Ratios und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen der indirekte Vergleich durchgeführt.

Das Peto Odds Ratio in der Studie EFC10780 beträgt OR_{Peto}= 0,371 (95% KI 0,052 – 2,661; p = 0,324). Der damit durchgeführte indirekte Vergleich für Lixisenatid + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin ergibt ein Odds Ratio von

OR = 0,099 (95% KI 0,013 – 0,736; p = 0,024)

Zusätzlich wurde auch in der Studie Arechavaleta das Peto Odds Ratio bestimmt: OR_{Peto} = 0,298 (95% KI 0,211 – 0,421; p < 0,001). Der mit den beiden Peto Odds Ratios durchgeführte indirekte Vergleich für Lixisenatid + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin ergibt ein Odds Ratio von

OR = 0,111 (95% KI 0,015 – 0,817; p = 0,031)

Die 2 Sensitivitätsanalysen zeigen also die Konsistenz der Ergebnisse. Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.2.3.2 Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCTs

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.

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

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Metformin	Exenatide + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1	GetGoal-X NCT00707031	•	•		
2	Derosa *et al.*, 2010		•		•
	Derosa *et al.*, 2011		•		•
1	EFC10780 NCT00976937	•		•	
1	Arechavaleta *et al.*, 2011			•	•

Der resultierende Studienpool zum Nachweis des Zusatznutzens des Endpunktes Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) umfasst 5 Studien. Die beiden Derosa Studien werden metaanalytisch zusammengefasst. Der indirekte Vergleich unterteilt sich dabe auf 2 Brückenkomparatoren: Exenatide + Metformin und Sitagliptin + Metformin (vgl Abbildung 4-4). Beide indirekten Vergleiche werden für das Gesamtergebnis metaanalytisch zusammengefasst.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

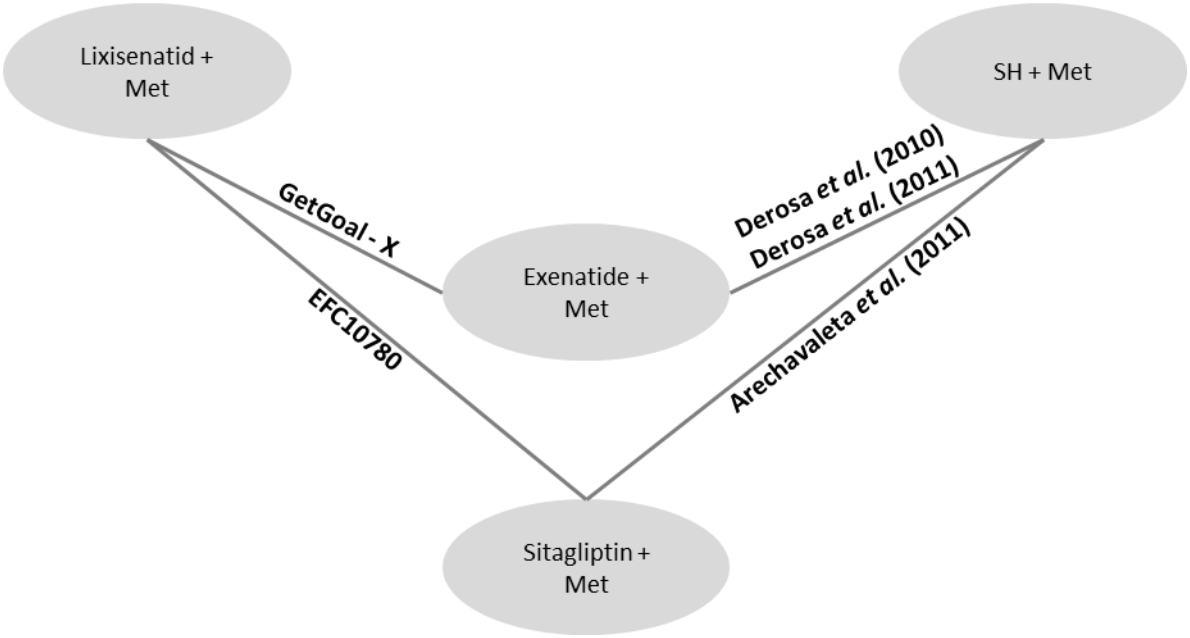

Abbildung 4-4: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Körpergewicht (Veränderung zu Baseline)

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Körpergewicht [kg] (Veränderung zur Baseline)

Studie	**Operationalisierung**
GetGoal-X NCT00707031	Keine genaueren Angaben im Studienbericht
Derosa *et al.*, 2010	Keine näheren Angaben in der Publikation
Derosa *et al.*, 2011	Keine näheren Angaben in der Publikation
EFC10780 NCT00976937	Keine genaueren Angaben im Studienbericht
Arechavaleta *et al.*, 2011	Keine näheren Angaben in der Publikation

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

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

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht [kg] (Veränderung zur Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Derosa *et al.*, 2010	niedrig	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Derosa *et al.*, 2011	niedrig	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Arechavaleta *et al.*, 2011	niedrig	ja	ja	unklar	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-81 aufgeführt, besteht für alle Studien dieses indirekten Vergleichs ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene. Für die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene wurde bereits erwähnt, dass in den Vollpublikationen der Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) keine klar definierten Aussagen zur Verblindung und zum ITT-Prinzip zu finden sind und sich dadurch eine Einschätzung schwierig gestaltet (vgl. Abschnitt 4.3.2.2.2.2). Die überträgt sich auch auf den hier zu analysierenden Endpunkt. Die Verblindung der Endpunkterheber ist nicht klar festzustellen (einfach verblindete Studie) und zur Analyse und Methodik des Endpunktes Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Von daher wird für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential angenommen. Für die anderen Studien GetGoal-X (NCT00707031), EFC10780 (NCT00976937) und Arechavaleta *et al.* (2011) bestehen keine Verzerrungpotential beinflussende Hinweise oder Faktoren, so dass ein niedriges Verzerrungspotential anzunehmen ist (vgl. Tabelle 4-90). Einzig kann in der Studie Arechavaleta *et al.* (2011) eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden, da dieser Endpunkt nicht in den Methoden der Studie aufgeführt ist. In der Gesamtschau der Beschreibung der Studie kann aber trotzdem von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baselinie) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Körpergewicht [kg] (Veränderung zu Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Durchschnittliche Veränderung zur Baseline [b]	SD	SE
GetGoal-X NCT00707031	Lixisenatid	318 (295)	- 2,83 [c, d]	2,98 [c]	0,174 [e]
	Exenatide	316 (296)	- 3,76 [c, d]	4,08 [c]	0,237 [e]
Derosa *et al.*, 2010	Exenatide	63 (60)	- 4,0 [f]	1,99 [g]	0,26 [h]
	Sulfonyl-harnstoff	65 (61)	1,2 [f]	1,78 [g]	0,23 [h]
Derosa *et al.*, 2011	Exenatide	57 (54)	- 2,6 [f]	1,35 [g]	0,18 [h]
	Sulfonyl-harnstoff	54 (50)	0 [f]	1,42 [g]	0,20 [h]
EFC10780 NCT00976937	Lixisenatid	158 (152)	- 2,51 [c, i]	-	0,294 [c]
	Sitagliptin	161 (160)	- 1,17 [c, i]	-	0,304 [c]
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	- 0,8 [c, i]	-	0,153 [j]
	Sulfonyl-harnstoff	519 (518)	1,2 [c, i]	-	0,153 [j]

[a] Zur besseren Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.

[b] Es wurden bevorzugt LS−Mean−Difference−Werte benutzt. Waren diese nicht angegeben, dann wurden Mean−Difference−Werte (MD) benutzt. Waren auch diese nicht angegeben, dann wurden die Mean−Difference−Werte (MD) als Differenzen der Mittelwerte Endpunkt - Baseline (Difference of Means, DOM) geschätzt.

[c] Übernommen aus dem Studienbericht bzw. der Vollpublikation

[d] Werte entsprechen Change from Baseline

[e] Berechnet anhand von $SE = \frac{SD}{\sqrt{N}}$.

[f] eigene Berechnung

[g] Die Berechnung der Standardabweichung (SD) für diese Differenzen der Mittelwerte zu Endpunkt und Baseline in den Derosa Studien benutzt eine Schätzung der Korrelation zwischen Baseline- und Endpunktwerten aus den beiden Studien GetGoal-X und EFC10780 und beträgt 0,985. (zur Methodik siehe auch Abschnitt 4.2.5.6 indirekte Vergleiche)

[h] Zur Bestimmung des Standardfehlers (SE) wurde für die Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) das kleinere N zum Endpunkt der Studie verwendet (größerer Standardfehler). N Endpunkt (60; 61 Derosa2010; 54; 50 Derosa 2011) gegenüber N Baseline (63; 65 und 57; 54). Berechnet anhand von $SE = \frac{SD}{\sqrt{N}}$.

[i] Werte entsprechen LS mean difference

[j] Berechnet über $SE = \frac{[KI(OG) - KI(UG)]}{(2 \times 1{,}96)}$; KI = Konfidenzintervall; OG = obere Grenze; UG = untere Grenze

Die Veränderung des Körpergewichts in den Studien zeigt eine Reduktion unter der Medikation mit den GLP-1-Rezeptoragonisten Lixisenatid (GetGoal-X; EFC10780) sowie Exenatide [GetGoal-X; Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011)]. Die durchschnittliche Gewichtsreduktion im Studienzeitraum von 24 Wochen betrug für die GLP-1-Rezeptoragonisten zwischen 4 kg (SD = 1,99) [Derosa *et al.* (2010), Exenatide] und 2,51 kg (EFC10780, Lixisenatid). Auch unter der Therapie mit Sitagliptin konnte in den Studien eine durchschnittliche Gewichtsreduktion festgestellt werden, die aber weniger stark ausgeprägt war, als unter der Therapie der GLP-1-Rezeptoragonisten. Unter der Therapie mit Sulfonylharnstoff kam es in 2 der 3 Studien zu einer durchschnittlichen Gewichtszunahme der Patienten im Bereich um 1 kg [Derosa *et al.* (2010); Arechavaleta *et al.* (2011)]. Im Falle der Studie Derosa *et al.* (2011) war die Sulfonylharnstofftherapie durchschnittlich gewichtsneutral.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich (vgl. Abbildung 4-6) wurde wie folgt durchgeführt. Zuerst wurden die Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) metaanalytisch zusammengefasst (Metaanalyse 1). Diese Metaanalyse 1 floss in den indirekten Vergleich von Lixisenatid (GetGoal-X) gegen Sulfonylharnstoff über den Brückenkomparator Exenatide ein (indirekter Vergleich 1). Das Ergebnis dieses indirekten Vergleichs 1 wurde anschließend mit dem indirekten Vergleich 2 über den Brückenkomparator Sitagliptin der Studien EFC10780 und Arechavaleta *et al.* (2011) zum Gesamtergebnis metaanalytisch zusammengefasst.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Körpergewicht [kg] (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Differenz der durchschnittlichen Veränderungen zu Baseline [kg]	95% KI	SE	p-Wert
Derosa *et al.*, 2010	Exenatide	63 (60)	5,2	-	0,343	-
	Sulfonylharnstoff	65 (61)				
Derosa *et al.*, 2011	Exenatide	57 (54)	2,6	-	0,272	-
	Sulfonylharnstoff	54 (50)				
Meta-analyse 1	**Exenatide vs. Sulfonylharnstoff**		**3,89**	**1,344; 6,440**	**1,300**	**0,003**
GetGoal-X NCT00707031	Lixisenatid	318 (295)	0,93	0,354; 1,506	0,294	0,002
	Exenatide	316 (296)				
Indirekter Vergleich 1	**Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff**		**- 2,962**	**- 5,574; - 0,349**	**1,333**	**0,026**
EFC10780 NCT00976937	Lixisenatid	158 (152)	- 1,34	- 2,169; - 0,511	0,423	0,002
	Sitagliptin	161 (160)				
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	2,0	1,576; 2,424	0,217	< 0,001
	Sulfonylharnstoff	519 (518)				
Indirekter Vergleich 2	**Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff**		**- 3,340**	**- 4,271; - 2,409**	**0,475**	**< 0,001**
Meta-analyse 2	**Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff**		**- 3,297**	**- 4,174; - 2,420**	-	**< 0,001**

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) zeigt einen deutlichen und signifikanten Vorteil der Therapie von Lixisenatid + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin. Der Unterschied in der durchschnittlichen Gewichtsveränderung im Zeitraum von 24 Wochen beträgt - 3,3 kg (95% KI - 4,174; - 2,420; p = < 0,001) zu Gunsten einer Therapie mit Lixisenatid.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) wurden auf Heterogenität geprüft. Der Test zeigte eine Heterogenität der Ergebnisse (Q = 35,3; I^2 = 97,2 %; p < 0,001). Jedoch waren die Ergebnisse der Studien deutlich gleichgerichtet, so dass die Resultate der Metaanalyse (auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten) weiter verwendet wurden.

Für die metaanalytische Zusammenfassung der beiden indirekten Vergleiche der Brückenkomparatoren Exenatide und Sitagliptin erfolgte ebenfalls eine Heterogenitätstestung. Diese ergab Homogenität über beide indirekten Vergleiche (Q = 0,07; I^2 = 0%; p = 0,79).

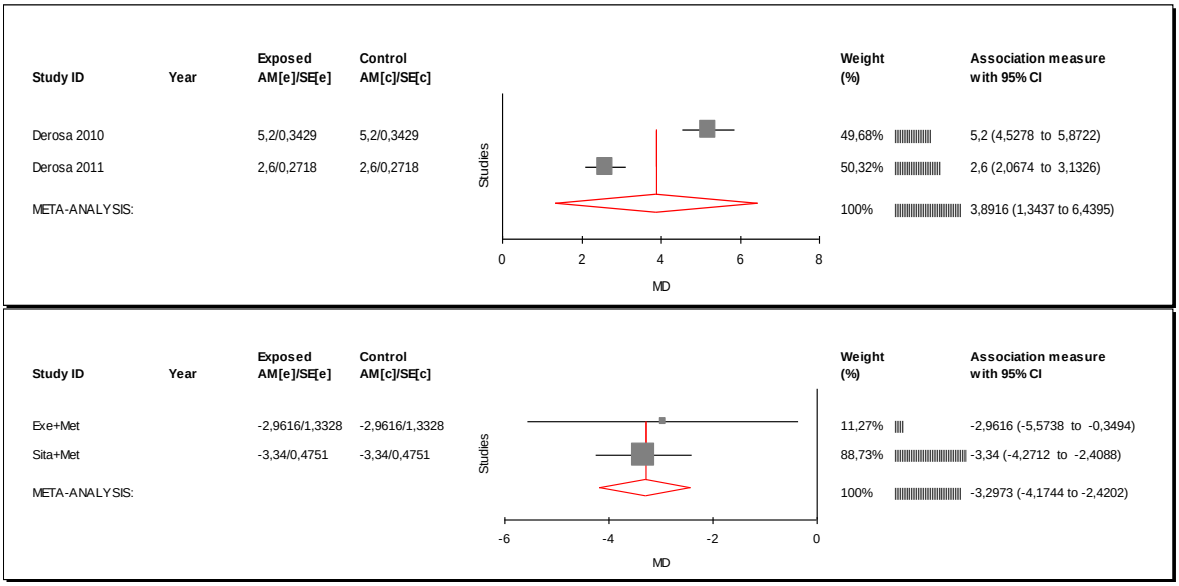

Abbildung 4-5: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Körpergewicht (Veränderung zur Baseline).

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.2.3.3 HbA1c (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCTs

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 0.

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

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Metformin	Exenatide + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1	GetGoal-X NCT00707031	•	•		
2	Derosa *et al.*, 2010		•		•
	Derosa *et al.*, 2011		•		•
1	EFC10780 NCT00976937	•		•	
1	Arechavaleta *et al.*, 2011			•	•

Der resultierende Studienpool zum Nachweis des Zusatznutzens des Endpunktes HbA1c (Veränderung zur Baseline) umfasst 5 Studien. Die beiden Derosa Studien werden metaanalytisch zusammengefasst. Der indirekte Vergleich unterteilt sich dabe auf 2 Brückenkomparatoren: Exenatide + Metformin und Sitagliptin + Metformin (vgl. Abbildung 4-6). Beide indirekten Vergleiche werden für das Gesamtergebnis metaanalytisch zusammengefasst.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

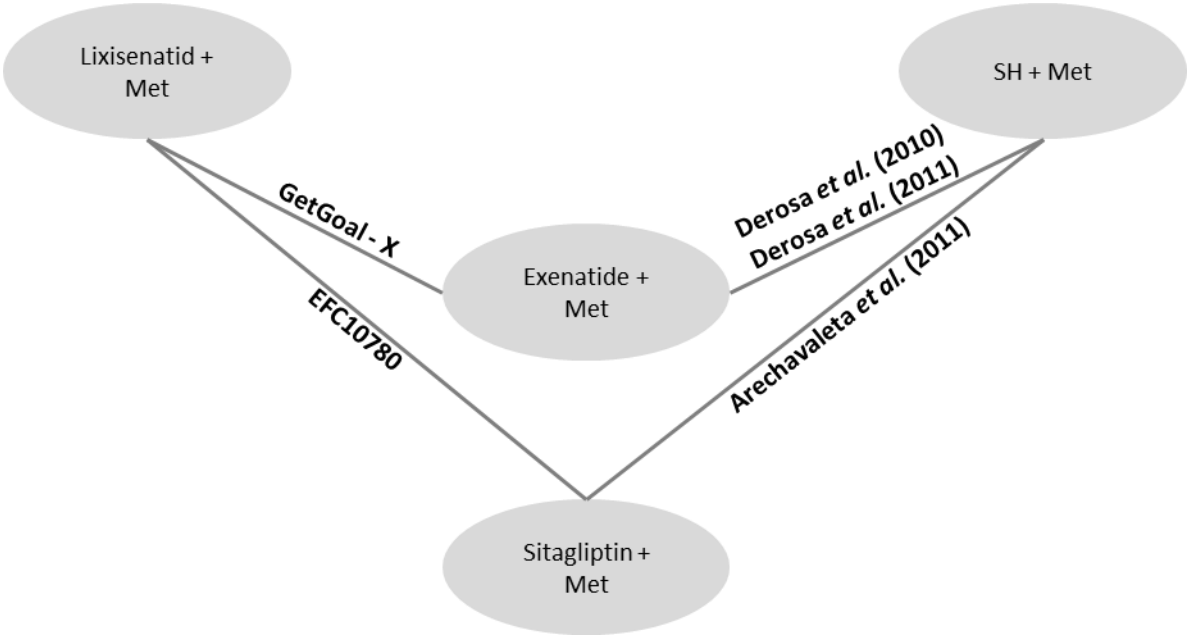

Abbildung 4-6: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu HbA1c (Veränderung zur Baseline)

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von HbA1c (Veränderung zur Baseline)

Studie	**Operationalisierung**
GetGoal-X NCT00707031	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben. Zusätzlich zum Covance Zentrallabor waren 2 lokale Laboratorien involviert in die Bestimmung der Laborparameter während der Zeit des Vulkanausbruchs in Island (vom 15. April bis zum 27. April 2010).
Derosa *et al.*, 2010	HbA1c-Werte wurden erhoben zu den Zeitpunkten Baseline, Monat 3, 6, 9 und 12.
Derosa *et al.*, 2011	Keine näheren Angaben in der Publikation
EFC10780 NCT00976937	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben. Zusätzlich zum Covance Zentrallabor waren 2 lokale Laboratorien involviert in die Bestimmung der Laborparameter während der Zeit des Vulkanausbruchs in Island (vom 15. April bis zum 27. April 2010).
Arechavaleta *et al.*, 2011	Keine näheren Angaben in der Publikation

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

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

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c (Veränderung zur Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Derosa *et al.*, 2010	niedrig	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Derosa *et al.*, 2011	niedrig	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Arechavaleta *et al.*, 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-81 aufgeführt, besteht für alle Studien dieses indirekten Vergleichs ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene. Für die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene wurde bereits erwähnt, dass in den Vollpublikationen der Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) keine klar definierten Aussagen zur Verblindung und zum ITT-Prinzip zu finden sind und sich dadurch eine Einschätzung schwierig gestaltet (vgl. Abschnitt 4.3.2.2.2.2). Die überträgt sich auch auf den hier zu analysierenden Endpunkt. Die Verblindung der Endpunkterheber ist nicht klar festzustellen (einfach verblindete Studie) und zur Analyse und Methodik des Endpunktes Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Von daher wird für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential angenommen. Für die anderen Studien GetGoal-X (NCT00707031), EFC10780 (NCT00976937) und Arechavaleta *et al.* (2011) bestehen keine Verzerrungpotential beinflussende Hinweise oder Faktoren, so dass ein niedriges Verzerrungspotential anzunehmen ist (vgl. Tabelle 4-95).

Stellen Sie die Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für HbA1c [%] (Veränderung zur Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Durchschnittliche Veränderung zur Baseline [%] [b]	SD	SE
GetGoal-X NCT00707031	Lixisenatid	318 (295)	- 0,8 [c, d]	0,88 [c]	0,051 [e]
	Exenatide	316 (297)	- 0,95 [c, d]	0,87 [c]	0,050 [e]
Derosa *et al.*, 2010	Exenatide	63 (60)	- 0,7 [f]	0,654 [g]	0,084 [h]
	Sulfonyl-harnstoff	65 (61)	- 0,9 [f]	0,730 [g]	0,093 [h]
Derosa *et al.*, 2011	Exenatide	57 (54)	- 0,8 [f]	0,654 [g]	0,089 [h]
	Sulfonyl-harnstoff	54 (50)	- 0,7 [f]	0,756 [g]	0,107 [h]
EFC10780 NCT00976937	Lixisenatid	158 (150)	- 0,66 [c, i]	-	0,094 [c]
	Sitagliptin	161 (160)	- 0,72 [c, i]	-	0,097 [c]
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (509)	- 0,46 [c, i]	-	0,041 [j]
	Sulfonyl-harnstoff	519 (509)	- 0,52 [c, i]	-	0,038 [j]

[a] Zur besseren Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.

[b] Es wurden bevorzugt LS−Mean−Difference−Werte benutzt. Waren diese nicht angegeben, dann wurden Mean−Difference−Werte (MD) benutzt. Waren auch diese nicht angegeben, dann wurden die Mean−Diference−Werte (MD) als Differenzen der Mittelwerte Endpunkt - Baseline (Difference of Means, DOM) geschätzt.

[c] Übernommen aus dem Studienbericht bzw. der Vollpublikation

[d] Werte entsprechen Change from Baseline

[e] Berechnet anhand von $SE = \frac{SD}{\sqrt{N}}$.

[f] eigene Berechnung

[g] Die Berechnung der Standardabweichung (SD) für diese Differenzen der Mittelwerte zu Endpunkt und Baseline in den Derosa Studien benutzt eine Schätzung der Korrelation zwischen Baseline- und Endpunktwerten aus den beiden Studien GetGoal-X und EFC10780 und beträgt 0,446. (zur Methodik siehe auch Abschnitt 4.2.5.6 indirekte Vergleiche)

[h] Zur Bestimmung des Standardfehlers (SE) wurde für die Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) das kleinere N zum Endpunkt der Studie verwendet (größerer Standardfehler). N Endpunkt (60; 61 Derosa2010; 54; 50 Derosa 2011) gegenüber N Baseline (63; 65 und 57; 54). Berechnet anhand von $SE = \frac{SD}{\sqrt{N}}$.

[i] Werte entsprechen LS mean difference

[j] Berechnet über $SE = \frac{[KI(OG) - KI(UG)]}{(2 \times 1{,}96)}$; KI = Konfidenzintervall; OG = obere Grenze; UG = untere Grenze

Alle Studien zeigen unter den jeweiligen Therapieregimen eine Senkung des HbA1c in den Studien im Studienzeitraum von 24 Wochen. Dabei bewegen sich die Ergebnisse in den Studienarmen, außer in der Arechavaleta Studie auf einem annähernd gleichen Niveau im Bereich von – 0,95 % (GetGoal-X, Exenatide) bis – 0,66 % (EFC10780, Lixisenatid). Im Vergleich hierzu ist die Senkung des HbA1c in der Studie Arechavaleta *et al.* (2011) unter beiden Therapien mit Sitagliptin als auch Sulfonylharnstoff geringer ausgeprägt mit – 0,46 % bzw. – 0,52 %.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich (vgl. Abbildung 4-4) wurde wie folgt durchgeführt. Zuerst wurden die Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) metaanalytisch zusammengefasst (Metaanalyse 1). Diese Metaanalyse 1 floss in den indirekten Vergleich von Lixisenatid (GetGoal-X) gegen Sulfonylharnstoff über den Brückenkomparator Exenatide ein (indirekter Vergleich 1). Das Ergebnis dieses indirekten Vergleichs 1 wurde anschließend mit dem indirekten Vergleich 2 der Studien EFC10780 und Arechavaleta *et al.* (2011) über den Brückenkomparator Sitagliptin zum Gesamtergebnis metaanalytisch zusammengefasst.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Differenz der durchschnitt-lichen Veränderung zur Baseline [kg]	95% KI	SE	p-Wert
Derosa *et al.*, 2010	Exenatide	63 (60)	- 0,2	-	0,126	-
	Sulfonyl-harnstoff	65 (61)				
Derosa *et al.*, 2011	Exenatide	57 (54)	0,1	-	0,139	-
	Sulfonyl-harnstoff	54 (50)				

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Differenz der durchschnittlichen Veränderung zur Baseline [kg]	95% KI	SE	p-Wert
Meta-analyse 1	**Exenatide vs. Sulfonylharnstoff**		**- 0,056**	**- 0,350; 0,238**	**0,150**	**0,710**
GetGoal-X NCT00707031	Lixisenatid	318 (295)	0,150	0,009; 0,291	0,072	0,037
	Exenatide	316 (296)				
Indirekter Vergleich 1	**Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff**		**0,206**	**- 0,120; 0,532**	**0,166**	**0,216**
EFC10780 NCT00976937	Lixisenatid	158 (152)	0,060	- 0,179; 0,308	0,124	0,629
	Sitagliptin	161 (160)				
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	- 0,070	- 0,160; 0,020	0,046	0,127
	Sulfonyl-harnstoff	519 (518)				
Indirekter Vergleich 2	**Lixisenatid vs. Sulfonyl-harnstoff**		**0,130**	**- 0,130; 0,390**	**0,133**	**0,326**
Meta-analyse 2	**Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff**		**0,159**	**- 0,044; 0,363**	**-**	**0,124**

Der Vergleich zum Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline) zeigt auf Ende des indirekten Vergleichs eine Gleichwertigkeit Therapie von Lixisenatid + Metformin zu der Therapie Sulfonylharnstoff + Metformin. Die Senkung des HbA1c ist durchschnittlich lediglich 0,159 % (95% KI - 0,044; 0,363) stärker bei einer Therapie mit Sulfonylharnstoff gegenüber Lixisenatid.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) wurden auf Heterogenität geprüft. Der Test zeigte Heterogenität ($Q = 2,55$; $I^2 = 60,9\%$; $p_Q = 0,11$). Jedoch waren die Unterschiede der HbA_{1c} Veränderungen in den Studien sehr gering, so dass die Resultate der Metaanalyse (auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten) weiter verwendet wurden.

Für die metaanalytische Zusammenfassung der beiden indirekten Vergleiche der Brückenkomparatoren Exenatide und Sitagliptin erfolgte ebenfalls eine Heterogenitätstestung. Diese ergab Homogenität über beide indirekten Vergleiche (Q = 0,13; I^2 = 0%; p = 0,72).

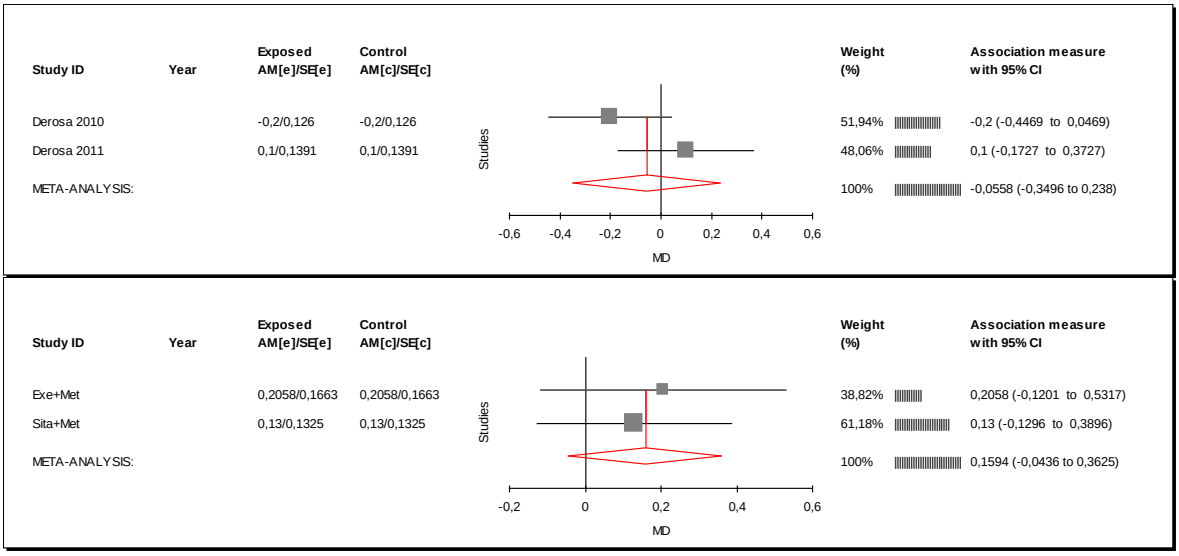

Abbildung 4-7: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline).

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.2.3.4 Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs

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.

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

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Metformin	Exenatide + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1	GetGoal-X NCT00707031	•	•		
2	Derosa *et al.*, 2010		•		•
	Derosa *et al.*, 2011		•		•
1	EFC10780 NCT00976937	•		•	
1	Arechavaleta *et al.*, 2011			•	•

Der resultierende Studienpool zum Nachweis des Zusatznutzens des Endpunktes Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse umfasst 5 Studien. Die beiden Derosa Studien werden metaanalytisch zusammengefasst. Der indirekte Vergleich unterteilt sich dabe auf 2 Brückenkomparatoren: Exenatide + Metformin und Sitagliptin + Metformin (vgl Abbildung 4-4). Beide indirekten Vergleiche werden für das Gesamtergebnis metaanalytisch zusammengefasst.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

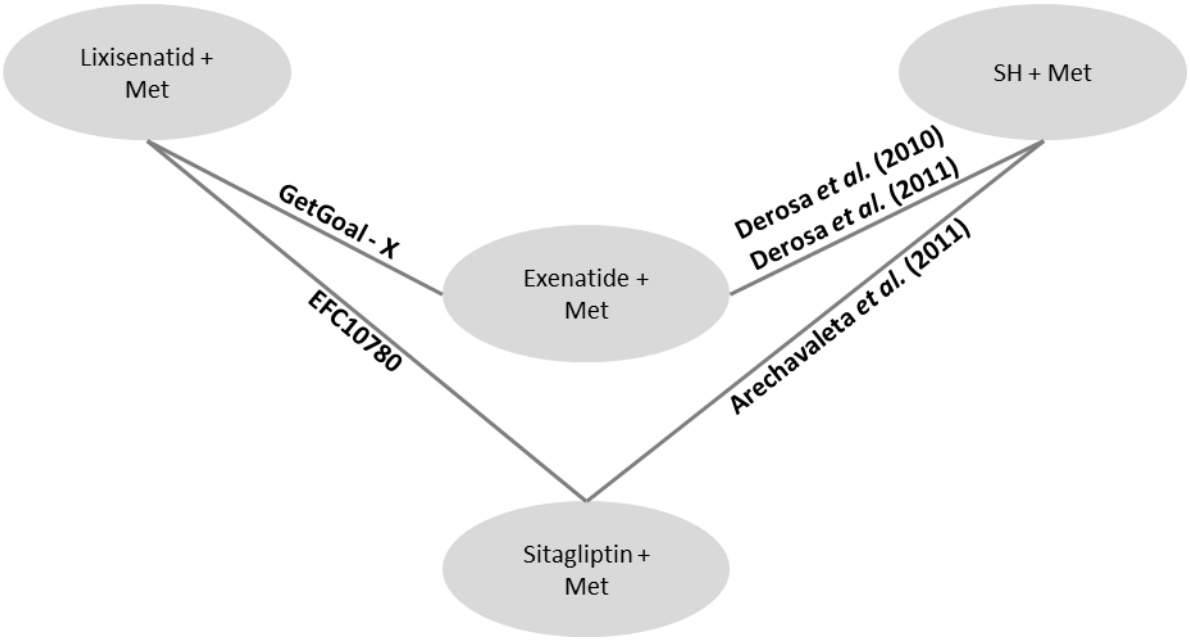

Abbildung 4-8: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse

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 von Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse

Studie	**Operationalisierung**
GetGoal-X NCT00707031	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bedurften. Spezifische Berichterstattung zu AEs war angezeigt für: - Symptomatische Hypoglykämien und schwere symptomatische Hypoglykämien; - Zeichen lokaler Intolerabilität an der Injektionsstelle; - Allergische Reaktionen oder allergieähnliche Reaktionen; - Verdacht auf Pankreatitis; - Schwere kardiovaskuläre Ereignisse; - Erhöhte Calcitoninwerte. Jede Schwangerschaft wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schweren TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration

Studie	Operationalisierung
	des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Exenatide) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 11 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und
Derosa *et al.*, 2010	Keine näheren Angaben in der Publikation
Derosa *et al.*, 2011	Keine näheren Angaben in der Publikation
EFC10780 NCT00976937	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bedurften. Spezifische Berichterstattung zu AEs war angezeigt für: - Symptomatische Hypoglykämien und schwere symptomatische Hypoglykämien; - Zeichen lokaler Intolerabilität an der Injektionsstelle; - Allergische Reaktionen oder allergieähnliche Reaktionen; - Verdacht auf Pankreatitis; - Schwere kardiovaskuläre Ereignisse; - Erhöhte ALT; - Erhöhte Calcitoninwerte. Jede Schwangerschaft wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schweren TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Sitagliptin) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und
Arechavaleta *et al.*, 2011	Alle unerwünschten Ereignisse wurden eingestuft durch den Untersucher des jeweiligen Studienzentrums bezüglich Ausprägung und Zusammenhang zur Studienmedikation.

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

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

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-X NCT00707031	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Derosa *et al.*, 2010	niedrig	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Derosa *et al.*, 2011	niedrig	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Arechavaleta *et al.*, 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-81 aufgeführt, besteht für alle Studien dieses indirekten Vergleichs ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene. Für die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene wurde bereits erwähnt, dass in den Vollpublikationen der Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) keine klar definierten Aussagen zur Verblindung und zum ITT-Prinzip zu finden sind und sich dadurch eine Einschätzung schwierig gestaltet (vgl. Abschnitt 4.3.2.2.2.2). Die überträgt sich auch auf den hier zu analysierenden Endpunkt. Die Verblindung der Endpunkterheber ist nicht klar festzustellen (einfach verblindete Studie) und zur Analyse und Methodik des Endpunktes Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Von daher wird für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential angenommen. Für die anderen Studien GetGoal-X (NCT00707031), EFC10780 (NCT00976937) und Arechavaleta *et al.* (2011) bestehen keine Verzerrungpotential beinflussende Hinweise oder Faktoren, so dass ein niedriges Verzerrungspotential anzunehmen ist (vgl. Tabelle 4-100).

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Studienabbrüche, auf Grund unerwünschter Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Studien-abbrüche	OR [b]	95% KI [b]	p-Wert [b]
GetGoal-X NCT00707031	Lixisenatid	318 (318)	29	0,923	0,542; 1,571	0,766
	Exenatide	316 (316)	31			
Derosa *et al.*, 2010	Exenatide	63 (63)	4	0,967	0,231; 4,0472	0,964
	Sulfonyl-harnstoff	65 (65)	4			
Derosa *et al.*, 2011	Exenatide	57 (57)	3	1,059	0,204; 5,488	0,946
	Sulfonyl-harnstoff	54 (54)	3			
EFC10780 NCT00715624	Lixisenatid	158 (158)	4	0,810	0,214; 3,075	0,757
	Sitagliptin	161 (161)	5			
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	10	5,099	1,112; 23,39	0,036
	Sulfonyl-harnstoff	519 (518)	2			

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.
[b] Eigene Berechnungen

In allen Studien, ausgenommen Arechavaleta *et al.* (2011), brachen in den jeweiligen Studienarmen die annähernd gleiche Anzahl (auch annähernd gleicher Anteil) an Patienten die Therapie auf Grund unerwünschter Ereignisse ab. Ausnahme ist hierbei die Studie Arechavaleta *et al.* (2011) in der signifikant ein deutlich höherer Anteil der Patienten einer Therapie von Sulfonylharnstoff + Metformin unerwünschte Ereignisse erlebte (OR = 5,099; 95% KI 1,112; 23,39; p = 0,036), die zum Therapieabbruch führten.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Studien-abbrüche	OR	95% KI	p-Wert
Derosa *et al.*, 2010	Exenatide	63 (63)	4	0,967	0,231; 4,047	0,964
	Sulfonyl-harnstoff	65 (65)	4			
Derosa *et al.*, 2011	Exenatide	57 (57)	3	1,059	0,204; 5,488]	0,946
	Sulfonyl-harnstoff	54 (54)	3			
Metaanalyse 1	**Exenatide vs. Sulfonylharnstoff**			**1,006**	**0,342; 2,961**	**0,992**
GetGoal-X NCT00707031	Lixisenatid	318 (318)	29	0,923	0,542; 1,571	0,766
	Exenatide	316 (316)	31			
Indirekter Vergleich 1	**Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff**			**0,917**	**0,275; 3,058**	**0,888**
EFC10780 NCT00715624	Lixisenatid	158 (158)	4	0,810	0,214; 3,075	0,757
	Sitagliptin	161 (161)	5			
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	10	5,099	1,112; 23,39	0,036
	Sulfonylharnstoff	519 (518)	2			
Indirekter Vergleich 2	**Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff**			**4,132**	**0,546; 31,286**	**0,170**
Metaanalyse 2	**Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff**			**1,548**	**0,380; 6,310**	

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Studienabbruch auf Grund unerwünschter Ereignisse zeigt einen nicht signifikanten kleinen Nachteil der Therapie von Lixisenatid + Metformin gegenüber der Kombination von Sulfonylharnstoff + Metformin mit einem OR von 1,548 aber einem breiten 95% Konfidenzintervall von 0,380 - 6,310.

Sowohl bei der Metaanalyse der Derosa Studien als auch bei der Metaanalyse der indirekten Vergleiche lag Homogenität der Resultate vor.

Metanalyse Derosa: Q=0,007; I^2=0%; p_Q=0,94. Metaanalyse der indirekten Vergleiche: Q=1,57; I^2=36,25%; p_Q=0,21.

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

4.3.2.2.3.5 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs

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.

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

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu unerwünschte Ereignisse herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1	EFC10780 NCT00715624	•	•	
1	Arechavaleta *et al.*, 2011		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

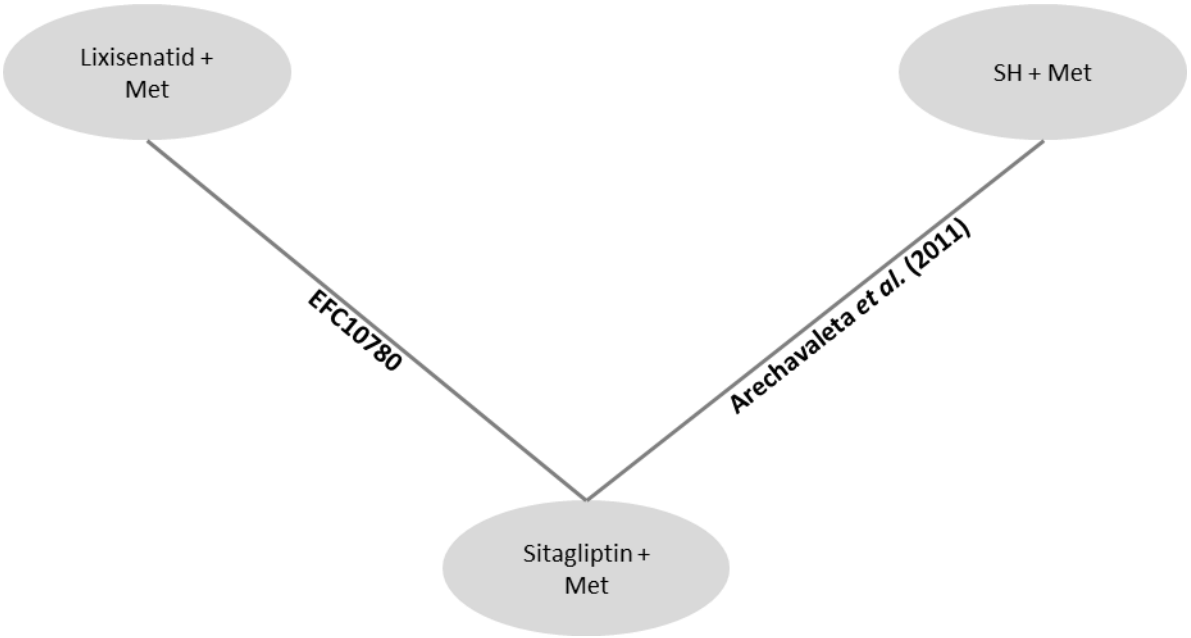

Abbildung 4-9: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu unerwünschte Ereignisse

In den Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) finden sich keine Angaben zu der Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen. Deshalb kann ein indirekter Vergleich über die Brücke Exenatid + Metformin nicht geführt werden. Es verbleiben daher nur die beiden Studien EFC10780 (NCT00715624) und Arechavaleta *et al.* (2011) für den hier zu beschreibenden Endpunkt.

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
EFC10780 NCT00715624	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bedurften. Spezifische Berichterstattung zu AEs war angezeigt für: - Symptomatische Hypoglykämien und schwere symptomatische Hypoglykämien; - Zeichen lokaler Intolerabilität an der Injektionsstelle; - Allergische Reaktionen oder allergieähnliche Reaktionen; - Verdacht auf Pankreatitis; - Schwere kardiovaskuläre Ereignisse; - Erhöhte ALT; - Erhöhte Calcitoninwerte. Jede Schwangerschaft wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schweren TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Sitagliptin) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und
Arechavaleta *et al.*, 2011	Alle unerwünschten Ereignisse wurden eingestuft durch den Untersucher des jeweiligen Studienzentrums bezüglich Ausprägung und Zusammenhang zur Studienmedikation.

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

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

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EFC10780 NCT00976937	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Arechavaleta *et al.*, 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die beiden Studien gilt ebenfalls für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse adäquat zu den vorherigen Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential (vgl. Tabelle 4-105).

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

Tabelle 4-106: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Safety Population)	Patienten mit mind. 1 unerwünschten Ereignis	OR [b]	95% KI [b]	p-Wert [b]
EFC10780 NCT00715624	Lixisenatid	158 (158)	101	1,139	0,724; 1,793	0,574
	Sitagliptin	161 (161)	98			
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	244	0,700	0,548; 0,894	0,004
	Sulfonyl-harnstoff	519 (518)	291			

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.
[b] Eigene Berechnungen

Die Ergebnisse der beiden Studien EFC10780 und Arechavaleta *et al.* (2011) zeigen insgesamt ein relativ hohes Aufkommen unerwünschter Ereignisse unter einer Therapie mit Lixisenatid bzw. Sitagliptin. Der Unterschied beider Wirkstoffe ist in der Studie EFC10780 (NCT00715624) nur marginal und deskriptiv ohne Signifikanz. Jedoch ist die Therapie aus Sulfonylharnstoff + Metformin deutlich mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse behaftet gegenüber der Therapie mit Sitgliptin (Arechavaleta *et al.*, 2011). In dieser Studien beträgt das OR 0,700 (95% KI 0,548; 0,894; p = 0,004) und repräsentiert damit einen statistisch signifikanten Vorteil einer Therapie mit Sitagliptin.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit unerwünschten Ereignissen	OR	95% KI	p-Wert
EFC10780 NCT00715624	Lixisenatid	158 (158)	101	1,139	0,724;1,793	0,574
	Sitagliptin	161 (161)	98			
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	244	0,700	0,548;0,894	0,004
	Sulfonyl-harnstoff	519 (518)	291			
Indirekter Vergleich	**Lixisenatid vs. Sulfonylharn-stoff**			**0,797**	**0,476; 1,335**	**0,388**

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.

Der indirekte Vergleich zeigt einen nicht signifikanten Vorteil zu Gunsten der Therapie von Lixisenatid + Metformin gegenüber der Kombination von Sulfonylharnstoff + Metformin in Bezug auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit einem OR von 0,797 (95% KI 0,476 - 1,335; p = 0,388).

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.2.3.6 Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs

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.

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

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1	EFC10780 NCT00715624	•	•	
1	Arechavaleta *et al.*, 2011		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

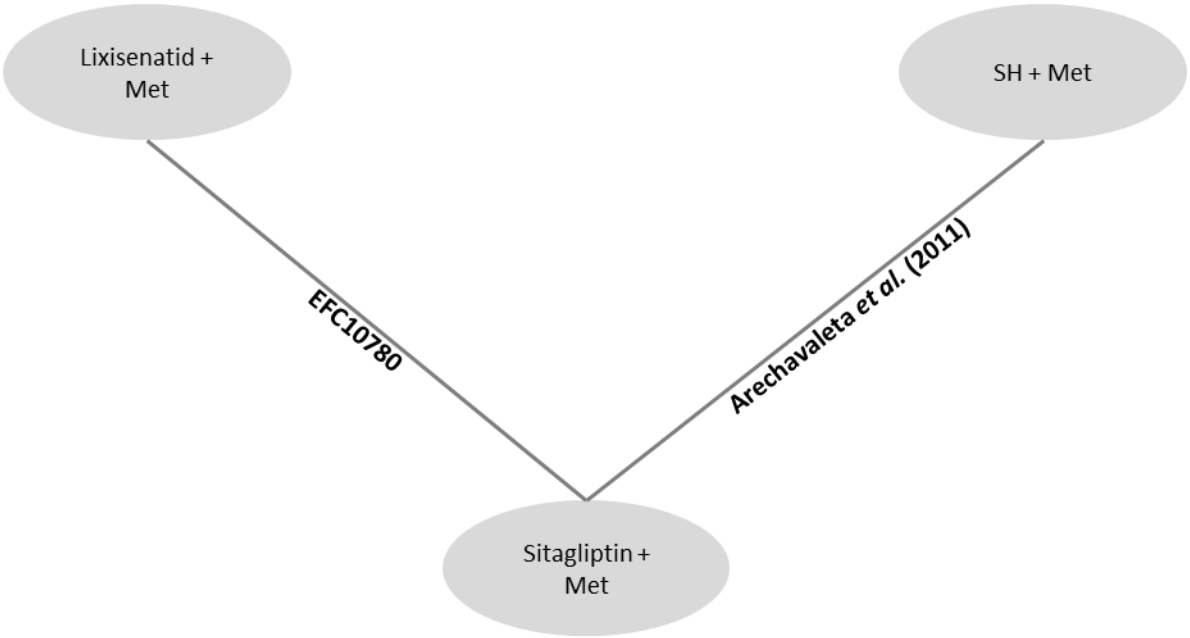

Abbildung 4-10: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen

In den Studien Derosa *et al.* (2010) und Derosa *et al.* (2011) finden sich keine Angaben zu der Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Deshalb kann ein indirekter Vergleich über die Brücke Exenatid + Metformin nicht geführt werden. Es verbleiben daher nur die beiden Studien EFC10780 (NCT00715624) und Arechavaleta *et al.* (2011) für den hier zu beschreibenden Endpunkt.

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
EFC10780 NCT00715624	Die Bezeichnung schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als ein Ereignis, dass zum Tode führte, lebensbedrohend war, der Aufnahme des Patienten in ein Krankenhaus erforderte oder einer Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes, in einer bleibenden oder signifikanten Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung resultierte, eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler war oder ander medizinisch wichtige Ereignisse. Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bedurften. Spezifische Berichterstattung zu AEs war angezeigt für: - Symptomatische Hypoglykämien und schwere symptomatische Hypoglykämien; - Zeichen lokaler Intolerabilität an der Injektionsstelle; - Allergische Reaktionen oder allergieähnliche Reaktionen; - Verdacht auf Pankreatitis; - Schwere kardiovaskuläre Ereignisse; - Erhöhte ALT; - Erhöhte Calcitoninwerte. Jede Schwangerschaft wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schweren TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Sitagliptin) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und
Arechavaleta *et al.*, 2011	Alle unerwünschten Ereignisse wurden eingestuft durch den Untersucher des jeweiligen Studienzentrums bezüglich Ausprägung und Zusammenhang zur Studienmedikation.

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EFC10780 NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Arechavaleta *et al.*, 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die beiden Studien gilt ebenfalls für den Endpunkt schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse adäquat zu den vorherigen Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential (vgl. Tabelle 4-110).

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse für schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit mind. 1 schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis	OR [b]	95% KI [b]	p-Wert [b]
EFC10780 NCT00715624	Lixisenatid	158 (158)	3	1,019	0,203; 5,128	0,981
	Sitagliptin	161 (161)	3			
Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	16	1,475	0,678; 3,210	0,327
	Sulfonylharnstoff	519 (518)	11			

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.
[b] Eigene Berechnungen

Die Ergebnisse der beiden Studien EFC10780 und Arechavaleta *et al.* (2011) zeigen ein ähnliches Aufkommen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter den jeweiligen Therapien (Lixisenatid vs. Sitagliptin oder Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff jeweils in Kombination mit Metformin).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Tabelle 4-112: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit mind. 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	OR	95% KI	p-Wert
EFC10780 NCT00715624	Lixisenatid	158 (158)	3	1,019	0,203;5,128	0,981
	Sitagliptin	161 (161)	3			

Arechavaleta *et al.*, 2011	Sitagliptin	516 (516)	16	1,475	0,678;3,210	0,327
	Sulfonyl-harnstoff	519 (518)	11			
Indirekter Vergleich	**Lixisenatid vs. Sulfonylharn-stoff**			**1,504**	**0,250; 9,031**	**0,656**

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-79 verwiesen.

Der indirekte Vergleich zeigt einen nicht signifikanten kleinen Nachteil der Therapie von Lixisenatid + Metformin gegenüber der Kombination von Sulfonylharnstoff + Metformin in Bezug auf den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einem OR von 1,504 und einem breiten 95% Konfidenzintervall von 0,250 - 9,031.

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

4.3.2.2.3.7 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 4.3.1.3.14.

Für den in diesem Abschnitt dargestellten indirekten Vergleiche wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da entsprechende Daten z.B. zu Geschlecht oder Krankheitsschwere in den Publikationen nicht vorlagen.

4.3.2.3 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 1b (Lixisenatid in Kombination mit Metformin bei vorliegender Kontraindikation für Sulfonylharnstoff)

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 1b

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-113: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 3 abgeschlossen				
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin Sitagliptin und Metformin
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone Placebo und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Pioglitazon und ggf. Metformin Placebo und Pioglitazon und ggf. Metformin
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Exenatide und Metformin
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	nein	abgeschlossen	52 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 24 Wochen)	Lixisenatid (1-Schritt vs. 2-Schritt-Titration)
Phase 3 nicht abgeschlossen				
EFC11319 ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	nein	rekrutierend	176 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC12382 NCT01632163	nein	rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	nein	rekrutierend	26 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Insulin glulisin und Insulin glargin und ggf. Metformin
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 2				
ACT6011	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid und Metformin Lixisenatid und Sulfonylharnstoff Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff
DRI6012 NCT00299871	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
PDY6797	ja	abgeschlossen	5 und 6 Wochen	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	ja	abgeschlossen	1 Monat	Lixisenatid und Metformin Liraglutid und Metformin
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Insulin glargin / Lixisenatid Fixkombination Insulin glargin und Metformin
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid zur Hauptmahlzeit Lixisenatid zum Frühstück
PDY12625 NCT01596504 2012-000027-40	nein	rekrutierend	8 Wochen.	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Liraglutid und Insulin glargin und ggf. Metformin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-113 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Auflistung in Tabelle 4-113 entspricht dem Stand 13.03.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-113 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung im indirekten Vergleich herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	Studie von Lixisenatid in Kombination mit Pioglitazon, welches in Deutschland einem Verordnungsausschluß unterliegt.
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	Studienabschluss voraussichtlich im Mai 2014, kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom. [Rekrutierungsstatus: 5367/9000 gescreened, 4114/5964 randomisiert].
EFC12382 NCT01632163	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase und ist voraussichtlich im März 2015 abgeschlossen.
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
ACT6011	Studiendauer mit 4 Wochen zu gering
DRI6012 NCT00299871	Studie zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmal täglicher und zweimal täglicher Gabe. Studiendauer mit 13 Wochen zu gering.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PDY 6797	Studie mit patientenindividueller Dosisanpassung von Lixisenatid mit einer Gabe QD oder BID. Diese Applikationsform entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung besteht für eine 1-mal tägliche Gabe von Lixisenatid.
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	Phase-2-Studie ohne Bericht zu patientenrelevanten Endpunkten. Studiendauer mit 1 Monat zu gering.
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
PDY12625 NCT01596504	Studie ohne *a priori* festgelegte und nutzenbewertungsrelevante Endpunkterhebung. Studie befindet sich momentan in der Rekruitierungsphase und ist voraussichtlich im Februar 2013 abgeschlossen.

Tabelle 4-114 zeigt alle Studien des pU, die insgesamt von der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Die folgende Tabelle 4-115 beinhaltet zusätzlich die Studien, die nicht für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 1b (Lixisenatid in Kombination mit Metformin) berücksichtigt wurden. Bei der Begründung der Nichtberücksichtigung der Studie ist bei Zutreffen mehrerer Ausschlussgründe lediglich der Hauptgrund aufgeführt.

Tabelle 4-115: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Studienpopulation, da kein Nachweis einer vorliegenden Kontraindikation zu Sulfonylharnstoff
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Studienpopulation, da kein Nachweis einer vorliegenden Kontraindikation zu Sulfonylharnstoff
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22EFC6019	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Studienpopulation, da kein Nachweis einer vorliegenden Kontraindikation zu Sulfonylharnstoff
GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Studienpopulation, da kein Nachweis einer vorliegenden Kontraindikation zu Sulfonylharnstoff

Nach Ausschluss aller in Tabelle 4-115 aufgeführten Studien des pU verbleibt keine Studie für einen indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin. In den Studien die für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 1a herangezogen wurden, kann ein Nachweis einer Kontraindikation zu Sulfonylharnstoff in der Studienpopulation nicht geführt werden. Eine solche Kontraindikation wäre in diesem Teilanwendungsgebiet 1b ein relevantes Einschlusskriterium.

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

4.3.2.4 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 2a (Lixisenatid in Kombination mit Sulfonylharnstoff)

4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 2a

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

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

4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 3 abgeschlossen				
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin Sitagliptin und Metformin
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone Placebo und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Pioglitazon und ggf. Metformin Placebo und Pioglitazon und ggf. Metformin
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Exenatide und Metformin
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	nein	abgeschlossen	52 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 24 Wochen)	Lixisenatid (1-Schritt vs. 2-Schritt-Titration)
Phase 3 nicht abgeschlossen				
EFC11319 ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	nein	rekrutierend	176 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC12382 NCT01632163	nein	rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	nein	rekrutierend	26 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Insulin glulisin und Insulin glargin und ggf. Metformin
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 2				
ACT6011	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid und Metformin Lixisenatid und Sulfonylharnstoff Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff
DRI6012 NCT00299871	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
PDY6797	ja	abgeschlossen	5 und 6 Wochen	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	ja	abgeschlossen	1 Monat	Lixisenatid und Metformin Liraglutid und Metformin
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Insulin glargin / Lixisenatid Fixkombination Insulin glargin und Metformin
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid zur Hauptmahlzeit Lixisenatid zum Frühstück
PDY12625 NCT01596504 2012-000027-40	nein	rekrutierend	8 Wochen.	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Liraglutid und Insulin glargin und ggf. Metformin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Auflistung in Tabelle 4-116 entspricht dem Stand 13.03.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-116 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung im indirekten Vergleich herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	Studie von Lixisenatid in Kombination mit Pioglitazon, welches in Deutschland einem Verordnungsausschluß unterliegt.
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	Studienabschluss voraussichtlich im Mai 2014, kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom. [Rekrutierungsstatus: 5367/9000 gescreened, 4114/5964 randomisiert].
EFC12382 NCT01632163	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase und ist voraussichtlich im März 2015 abgeschlossen.
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
ACT6011	Studiendauer mit 4 Wochen zu gering
DRI6012 NCT00299871	Studie zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmal täglicher und zweimal täglicher Gabe. Studiendauer mit 13 Wochen zu gering.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PDY 6797	Studie mit patientenindividueller Dosisanpassung von Lixisenatid mit einer Gabe QD oder BID. Diese Applikationsform entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung besteht für eine 1-mal tägliche Gabe von Lixisenatid.
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	Phase-2-Studie ohne Bericht zu patientenrelevanten Endpunkten. Studiendauer mit 1 Monat zu gering.
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
PDY12625 NCT01596504	Studie ohne *a priori* festgelegte und nutzenbewertungsrelevante Endpunkterhebung. Studie befindet sich momentan in der Rekruitierungsphase und ist voraussichtlich im Februar 2013 abgeschlossen.

Tabelle 4-116 zeigt alle Studien des pU, die insgesamt von der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Die folgende Tabelle 4-118 beinhaltet zusätzlich die Studien, die nicht für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 2a (Lixisenatid in Kombination mit Sulfonylharnstoff) berücksichtigt wurden. Bei der Begründung der Nichtberücksichtigung der Studie ist bei Zutreffen mehrerer Ausschlussgründe lediglich der Hauptgrund aufgeführt.

Tabelle 4-118: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Nach Ausschluss aller in Tabelle 4-118 aufgeführten Studien des pU verbleibt lediglich die Studie GetGoal-S (NCT00713830) als Studie für einen indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid). Einzig GetGoal-S weist in einer Minderheit der eingeschlossenen randomisierten Patienten die Medikation Lixisenatid und Sulfonylharnstoff auf.

Sanofi-Aventis erachtet es jedoch nicht für sinnvoll einen indirekten Vergleich in diesem Teilanwendungsgebiet durchzuführen. Hierfür sind zwei Gründe aufzuführen. Zum einen war die Medikation in der Studie GetGoal-S nicht allein auf Lixisenatid und Sulfonylharnstoff beschränkt. Es konnte gegebenenfalls zusätzlich eine bestehende Metformintherapie aufrechterhalten werden. Diese 3-fach Kombinationstherapie wurde bei mehr als 80 % der Patienten in beiden Studienarmen angewendet (Lixisenatid 84,7 %; Placebo 83,9 %). Damit ergibt sich lediglich eine Subpopulation von Patienten der vorgegebenen Medikation für Lixisenatid von 88 Patienten und für Placebo von 46 Patienten aus einer Gesamtstudien-population von 859 Patienten. Solche Subgruppenanalysen, zumal wenn sie nicht *a priori* geplant sind, werden durch das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden 4.0 unter den gegebenen Umständen sehr kritisch gesehen [28]. Auch ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse einer solch kleinen Subpopulation äußerst gering einzuschätzen.

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

4.3.2.5 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 2b (Lixisenatid in Kombination mit Sulfonylharnstoff bei vorliegender Kontraindikation für Metformin)

4.3.2.5.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 2b

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

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

4.3.2.5.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-119: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 3 abgeschlossen				
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin Sitagliptin und Metformin
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone Placebo und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Pioglitazon und ggf. Metformin Placebo und Pioglitazon und ggf. Metformin
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Exenatide und Metformin
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	nein	abgeschlossen	52 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 24 Wochen)	Lixisenatid (1-Schritt vs. 2-Schritt-Titration)
Phase 3 nicht abgeschlossen				
EFC11319 ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	nein	rekrutierend	176 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC12382 NCT01632163	nein	rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	nein	rekrutierend	26 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Insulin glulisin und Insulin glargin und ggf. Metformin
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 2				
ACT6011	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid und Metformin Lixisenatid und Sulfonylharnstoff Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff
DRI6012 NCT00299871	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
PDY6797	ja	abgeschlossen	5 und 6 Wochen	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	ja	abgeschlossen	1 Monat	Lixisenatid und Metformin Liraglutid und Metformin
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Insulin glargin / Lixisenatid Fixkombination Insulin glargin und Metformin
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid zur Hauptmahlzeit Lixisenatid zum Frühstück
PDY12625 NCT01596504 2012-000027-40	nein	rekrutierend	8 Wochen.	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Liraglutid und Insulin glargin und ggf. Metformin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-119 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Auflistung in Tabelle 4-119 entspricht dem Stand 13.03.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-119 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung im indirekten Vergleich herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	Studie von Lixisenatid in Kombination mit Pioglitazon, welches in Deutschland einem Verordnungsausschluß unterliegt.
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	Studienabschluss voraussichtlich im Mai 2014, kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom. [Rekrutierungsstatus: 5367/9000 gescreened, 4114/5964 randomisiert].
EFC12382 NCT01632163	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase und ist voraussichtlich im März 2015 abgeschlossen.
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
ACT6011	Studiendauer mit 4 Wochen zu gering
DRI6012 NCT00299871	Studie zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmal täglicher und zweimal täglicher Gabe. Studiendauer mit 13 Wochen zu gering.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PDY 6797	Studie mit patientenindividueller Dosisanpassung von Lixisenatid mit einer Gabe QD oder BID. Diese Applikationsform entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung besteht für eine 1-mal tägliche Gabe von Lixisenatid.
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	Phase-2-Studie ohne Bericht zu patientenrelevanten Endpunkten. Studiendauer mit 1 Monat zu gering.
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
PDY12625 NCT01596504	Studie ohne *a priori* festgelegte und nutzenbewertungsrelevante Endpunkterhebung. Studie befindet sich momentan in der Rekruitierungsphase und ist voraussichtlich im Februar 2013 abgeschlossen.

Tabelle 4-120 zeigt alle Studien des pU, die insgesamt von der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Die folgende Tabelle 4-121 beinhaltet zusätzlich die Studien, die nicht für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 2b (Lixisenatid in Kombination mit Sulfonylharnstoff) berücksichtigt wurden. Bei der Begründung der Nichtberücksichtigung der Studie ist bei Zutreffen mehrerer Ausschlussgründe lediglich der Hauptgrund aufgeführt.

Tabelle 4-121: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6016	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Nach Ausschluss aller in Tabelle 4-121 aufgeführten Studien des pU verbleibt lediglich die Studie GetGoal-S (NCT00713830) als Studie für einen indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid). Einzig GetGoal-S weist in einer Minderheit der eingeschlossenen randomisierten Patienten die Medikation Lixisenatid und Sulfonylharnstoff auf.

Sanofi-Aventis erachtet es jedoch nicht für sinnvoll einen indirekten Vergleich in diesem Teilanwendungsgebiet durchzuführen. Hierfür sind mehrere Gründe aufzuführen. Die Medikation in der Studie GetGoal-S war nicht allein auf Lixisenatid und Sulfonylharnstoff beschränkt. Es konnte gegebenenfalls zusätzlich eine bestehende Metformintherapie aufrechterhalten werden. Diese 3-fach Kombinationstherapie wurde bei mehr als 80 % der Patienten in beiden Studienarmen angewendet (Lixisenatid 84,7 %; Placebo 83,9 %). Damit ergibt sich lediglich eine Subpopulation von Patienten der vorgegebenen Medikation für Lixisenatid von 88 Patienten und für Placebo von 46 Patienten aus einer Gesamtstudien-population von 859 Patienten. Solche Subgruppenanalysen, zumal wenn sie nicht *a priori* geplant sind, werden durch das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden 4.0 unter den gegebenen Umständen sehr kritisch gesehen [28]. Auch ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse einer solch kleinen Subpopulation äußerst gering einzuschätzen. Ebenfalls ist aus dieser Studie heraus nicht möglich, die für dieses Teilanwendungsgebiet vorauszusetzenden Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten der Patienten hinsichtlich der Anwendung von Metformin abzubilden.

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

4.3.2.6 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 3 (Lixisenatid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff)

4.3.2.6.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3

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

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

4.3.2.6.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-122: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 3 abgeschlossen				
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin Sitagliptin und Metformin
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone Placebo und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Pioglitazon und ggf. Metformin Placebo und Pioglitazon und ggf. Metformin
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Exenatide und Metformin
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	nein	abgeschlossen	52 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 24 Wochen)	Lixisenatid (1-Schritt vs. 2-Schritt-Titration)
Phase 3 nicht abgeschlossen				
EFC11319 ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	nein	rekrutierend	176 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC12382 NCT01632163	nein	rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	nein	rekrutierend	26 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Insulin glulisin und Insulin glargin und ggf. Metformin
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 2				
ACT6011	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid und Metformin Lixisenatid und Sulfonylharnstoff Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff
DRI6012 NCT00299871	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
PDY6797	ja	abgeschlossen	5 und 6 Wochen	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	ja	abgeschlossen	1 Monat	Lixisenatid und Metformin Liraglutid und Metformin
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Insulin glargin / Lixisenatid Fixkombination Insulin glargin und Metformin
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid zur Hauptmahlzeit Lixisenatid zum Frühstück
PDY12625 NCT01596504 2012-000027-40	nein	rekrutierend	8 Wochen.	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Liraglutid und Insulin glargin und ggf. Metformin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-122 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Auflistung in Tabelle 4-122 entspricht dem Stand 13.03.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-122 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	Studie von Lixisenatid in Kombination mit Pioglitazon, welches in Deutschland einem Verordnungsausschluß unterliegt.
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	Studienabschluss voraussichtlich im Mai 2014, kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom. [Rekrutierungsstatus: 5367/9000 gescreened, 4114/5964 randomisiert].
EFC12382 NCT01632163	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase und ist voraussichtlich im März 2015 abgeschlossen.
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
ACT6011	Studiendauer mit 4 Wochen zu gering
DRI6012 NCT00299871	Studie zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmal täglicher und zweimal täglicher Gabe. Studiendauer mit 13 Wochen zu gering.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PDY 6797	Studie mit patientenindividueller Dosisanpassung von Lixisenatid mit einer Gabe QD oder BID. Diese Applikationsform entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung besteht für eine 1-mal tägliche Gabe von Lixisenatid.
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	Phase-2-Studie ohne Bericht zu patientenrelevanten Endpunkten. Studiendauer mit 1 Monat zu gering.
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
PDY12625 NCT01596504	Studie ohne *a priori* festgelegte und nutzenbewertungsrelevante Endpunkterhebung. Studie befindet sich momentan in der Rekruitierungsphase und ist voraussichtlich im Februar 2013 abgeschlossen.

Tabelle 4-123 zeigt alle Studien des pU, die insgesamt von der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Die folgende Tabelle 4-124 beinhaltet zusätzlich die Studien, die nicht für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 3 (Lixisenatid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) berücksichtigt wurden. Bei der Begründung der Nichtberücksichtigung der Studie ist bei Zutreffen mehrerer Ausschlussgründe lediglich der Hauptgrund aufgeführt.

Tabelle 4-124: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Nach Ausschluss aller in Tabelle 4-123 und Tabelle 4-124 aufgeführten Studien des pU verbleibt lediglich GetGoal-S (NCT00713830) als Studie für einen indirekten Vergleich zur Vergleichstherapie Basalinsulin + Metformin + Sulfonylharnstoff. Einzig GetGoal-S weist in der Mehrheit der Studienpopulation randomisierte Patienten der Medikation Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff auf.

4.3.2.6.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Im Abschnitt 4.3.1.1.4 wurde bereits darauf hingewiesen, dass eine weitere Suche nach „Lixisenatid“ in Studien zu den einzelnen Teilanwendungsgebieten nicht notwendig erscheint,

da die bibliografische Literatursuche und die Suche in Studienregistern keine zusätzlichen Treffer zur Liste des pU erbrachte. Für die Teilanwendungsgebiete wird daher jeweils nur nach den vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien gesucht bzw., falls erforderlich, nach Studien solcher Therapieregime, die als Brückenkomparatoren im Netzwerk des indirekten Vergleichs herangezogen werden können.

Wie im vorherigen Abschnitt 4.3.2.6.1.1 bereits dargestellt, kann als Ausgangspunkt für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 3 ausschließlich die Studie GetGoal-S (NCT00713830) herangezogen werden. Von dieser Studie leitet sich die Suchstrategie der bibliografischen Literatursuche ab. Der indirekte Vergleich kann in Folge dessen mindestens nur auf der Brücke Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff beruhen.

Grundlage für den indirekten Vergleich ist eine Machbarkeitsanalyse. Diese ergab, dass der in Abbildung 4-11 dargestellte indirekte Vergleich im Teilanwendungsgebiet „Versagen von Metformin + Sulfonylharnstoff“ grundsätzlich möglich scheint.

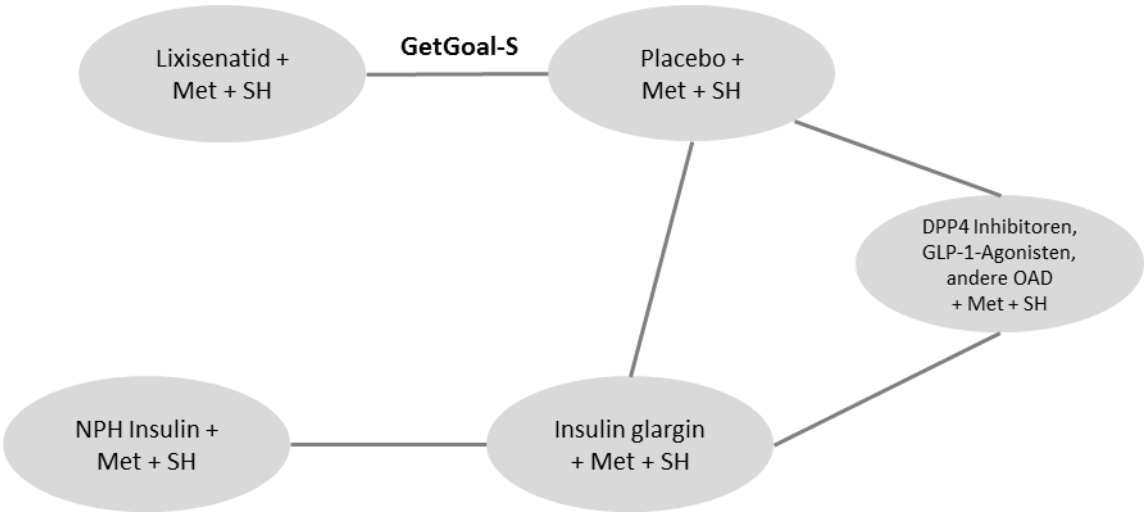

Abbildung 4-11: Potenzielles Netzwerk aus der Machbarkeitsanalyse zum indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3

Der indirekte Vergleich gliedert sich daher für eine systematische Suche in folgende 3 Brücken: Placebo; DPP4-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten oder andere OAD und Insulin glargin jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff. Für diese Brücken wurden 2 getrennte bibliografische Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern durchgeführt.

Die erste Wirkstoffkombination für die Suchabfrage der bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken bildete Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A dargestellt.

Von den insgesamt erzielten 632 Treffern wurden infolge der Dublettenprüfung 250 entfernt. Nach dem Titel-/Abstractscreening wurden anhand der Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) 378 Treffer ausgeschlossen. Die verbleibenden 4 Treffer wurden im Volltext bewertet

und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien als relevante Treffer eingestuft (vgl. Abbildung 4-12).

In einer weiteren Suchabfrage wurde nach dem zu vergleichenden Therapiregime recherchiert. Hierbei wurde die Suche nur auf langwirksames Insulin ausgerichtet (ohne zusätzliche Suche nach Metformin und Sulfonylharnstoff), um die Sensitivität relativ niedrig zu erhalten, für eine umfassenden Studienpool zur Darstellung des indirekten Vergleichs. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A dargestellt.

Von den insgesamt erzielten 291 Treffern wurden infolge der Dublettenprüfung 16 entfernt. Nach dem Titel-/Abstractscreening wurden anhand der Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) 272 Treffer ausgeschlossen. Die verbleibenden 3 Treffer wurden im Volltext bewertet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien als relevante Treffer eingestuft (vgl. Abbildung 4-13). Eine dieser 3 Studien (Russel-Jones *et al.*, 2009) wurde bereits in der ersten Suchabfrage als relevant definiert.

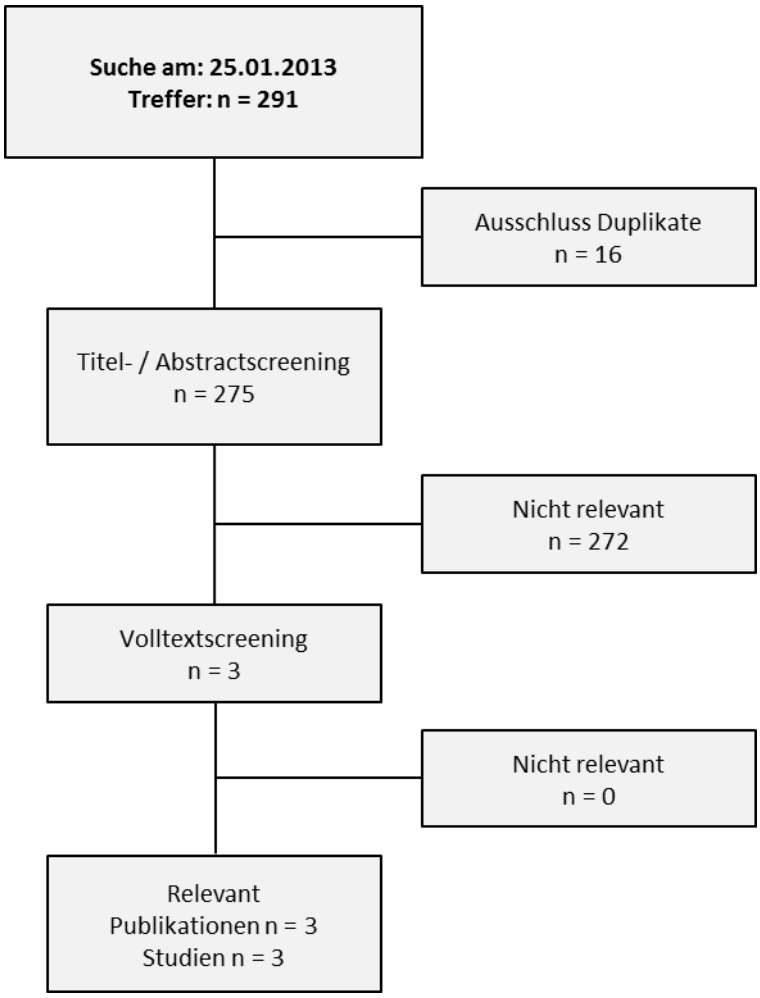

Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien der Brücke Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff

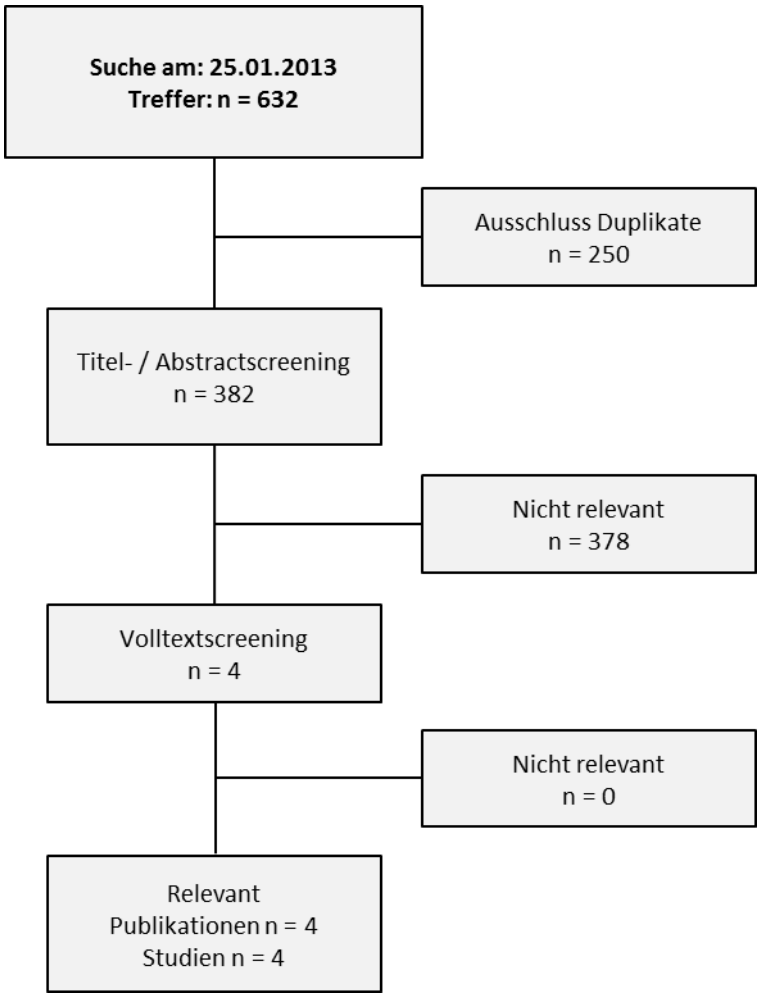

Abbildung 4-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach placebo- und aktivkontrollierten RCTs mit den zu vergleichenden Arzneimitteln bzw. Arzneimitteln, die als Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich fungieren können, ergab (nach dem Ausschluss einer Dublette) 6 Studien mit zugehörigen 6 Publikationen [27, 29-33].

4.3.2.6.1.3 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 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-125: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCTs mit der Vergleichstherapie (bzw. Brückenkomparatoren) für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
GetGoal-S NCT00713830	clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org NCT00713830	ja	nein
Russel-Jones *et al.*, 2009	clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org NCT00331851	nein	ja
Heine *et al.*, 2005	clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org NCT00082381	nein	ja
Riddle *et al.*, 2003	clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org NCT00653341	nein	ja

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

4.3.2.6.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3

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

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

Tabelle 4-126: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
Get Goal-S (NCT00713830)	ja	ja	nein	ja [10]	ja, {clinicaltrials.gov, 2012 #142	nein
placebokontrollierte Studie mit dem zu vergleichenden Arzneimittel bzw. Arzneimitteln, die als Brückenkomparatoren fungieren						
Russel-Jones *et al.*, 2009	nein	nein	ja	nein	ja, [34]	ja [33]
Kendall *et al.*, 2005	nein	nein	ja	nein	nein	ja [31]
Apovian *et al.*, 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja [29]
aktivkontrollierte Studie mit dem zu vergleichenden Arzneimittel bzw. Arzneimitteln, die als Brückenkomparatoren fungieren						
Davies *et al.*, 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja [35]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Heine *et al.*, 2005	nein	nein	ja	nein	ja, [36]	ja [30]
Riddle *et al.*, 2003	nein	ja	nein	nein	ja, [37]	ja [32]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

Aus dem in Tabelle 4-126 präsentierten Studienpool für die Zusatznutzendarstellung im Teilanwendungsgebiet 3 der Medikation Lixisenatid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff ergibt sich das in Abbildung 4-14 dargestellte Netzwerk für den indirekten Vergleich. Im indirekten Vergleich liegen nicht für jeden in den folgenden Abschnitten präsentierten Endpunkt Daten vor. Daher wird in den jeweiligen Abschnitten das angepasste Netzwerk entsprechend dargestellt.

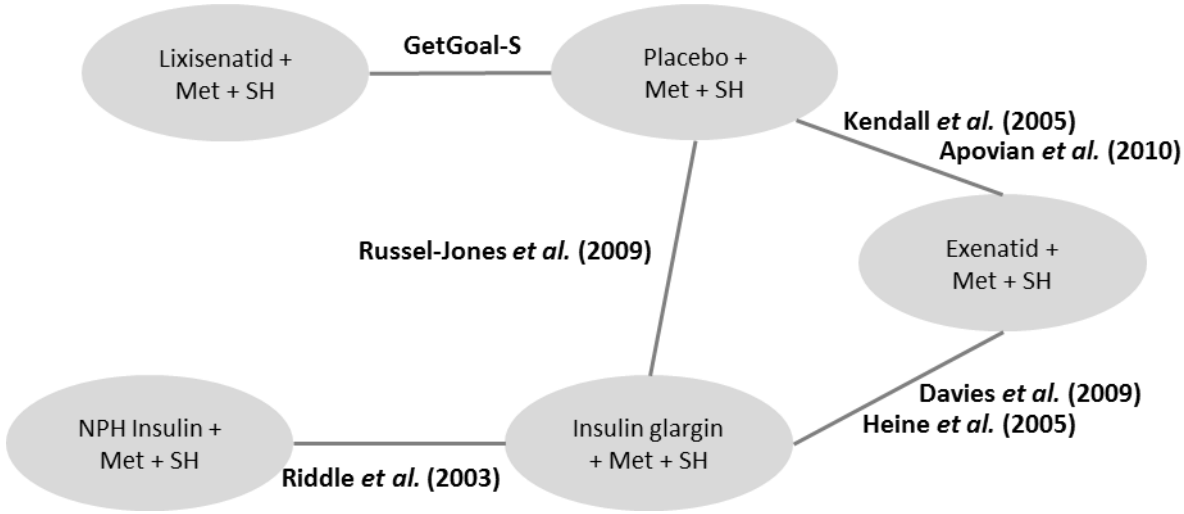

Abbildung 4-14: Netzwerk der Studien des indirekten Vergleichs zum Teilanwendungsgebiet 3

4.3.2.6.2 Charakteristika der Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

4.3.2.6.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-127: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3

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-S NCT00713830	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mind. 1 Jahr vor Screening mit nicht ausreichender Kontrolle unter einem Sulfonylharnstoff allein (stabile Dosis für mind. 3 Monate vor Screening) oder einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin (stabile Dosis für mindestens 3 Monate vor Screening von mindestens 1,5 g/Tag [ausgenommen mind. 0,75 g/Tag in Japan bzw. mind. 1,0 g/Tag in Südkorea]) und einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screening-zeitpunkt	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin (n = 574) Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin (n = 285)	1 Woche Run-in für Placebo, Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlängerung, 3 Tage Nachbeobachtung, durchschnittliche Studiendauer je Patient entsprach 79 Wochen	136 Zentren in 16 Ländern 07/2008 – 01/2011	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - Anteil der Patienten, die einen HbA1c < 7 % oder ≤ 6,5 % erreicht haben; - Körpergewicht; - FPG; - β-Zellfunktion kontrolliert anhand Homeostasis Model Assessment (HOMA-β); - 2-Stunden Postprandial Plasmaglukose (PPG); - Glukagon; - Insulin, Proinsulin und C-Peptid nach standardisiertem Nahrungsaufnahmetest in einer Substudie mit allen Patienten in ausgewählten Zentren (annähernd 30 % aller

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**
						randomisierten Patienten); - Sicherheit und Verträglichkeit von Lixisenatid; - Pharmakokinetik von Lixisenatid; - Entwicklung von Anti-Lixisenatid Antikörpern
Russel-Jones *et al.*, 2009	RCT, offen, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes behandelt mit oralen glukosesenkenden Antidiabetika (94 – 95 % Kombinations-therapie) für mind. Monate vor dem Screeningzeitpunkt im Alter zwischen 18 und 80 Jahren	Liraglutide und Glimepirid und Metformin (n = 232) Placebo und Glimepirid und Metformin (n = 115) Insulin glargin und Glimepirid und Metformin (n = 234)	6 Wochen Run-in zur Umstellung der Patienten auf eine Standardkombination mit Metformin und Glimepirid; für weitere 3 Wochen Eskalation der Metformin- und Glimepiriddosierung, folgend 3 Wochen Erhaltungsphase der Dosierung. Patienten, die bereits eingestellt waren auf 2 g Metformin und auf Sulfonylharnstoff-therapie, konnten sofort in die Erhaltungsphase	107 Zentren in 17 Ländern keine Angabe zum spezifischen Zeitraum	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - Körpergewicht; - Bauchumfang; - FPG; - 8-Punkt Plasmaglucose-Profile (PG); - β-Zellfunktion (Verhältnis Proinsulin zu C-Peptid); - Blutdruck; - Sicherheit

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**
				übergehen. Liraglutid 2 Wochen zur Dosisanhebung von 0,6 mg auf 1,8 mg, anschließend stabil für 24 Wochen 26 Wochen Studiendauer 1 Woche Nachbeobachtung		
Kendall *et al.*, 2005	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert	Patienten mit Typ-2-Diabetes behandelt mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Alter von 22 bis 77 Jahre	Exenatid 10 µg b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff (Arm A; n = 241) Exenatid 5 µg b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff (Arm B; n = 245) volumenangepasstes Placebo und Metformin und Sulfonylharnstoff (Arm C) volumenangepasstes Placebo und Metformin und Sulfonylharnstoff	4 Wochen single-blind Run-in für Placebo 4 Wochen Akklimationsphase einer geringeren Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) in beiden aktiven Behandlungsarmen, danach entweder Erhöhung auf 10 µg b.i.d. (Arm A) oder Beibehaltung von 5 µg b.i.d. (Arm B) 30 Wochen	91 Zentren in den USA 05/2002 – 08/2003	**Primär:** - HbA1c; - Sicherheit **Sekundär:** - FPG; - PPG; - Körpergewicht; - Nüchternplasmalipid-spiegel; - Pharmakokinetik von Exenatid

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**
			(Arm D) (Arm C und D; n = 247)	Studiendauer		
Apovian *et al.*, 2010	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes im Alter von 18 bis 75 Jahre behandelt mind. 6 Wochen mit einer stabilen Dosis von Metformin oder einem Sulfonylharnstoff	Exenatid 10 µg b.i.d. in Kombination mit Metformin allein oder Sulfonylharnstoff allein oder mit Metformin und Sulfonylharnstoff (n = 96) volumenangepasstes Placebo b.i.d. in Kombination mit Metformin allein oder Sulfonylharnstoff allein oder mit Metformin und Sulfonylharnstoff (n = 98)	4 Wochen geringere Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) danach Exenatiddosis (10 µg b.i.d.) 24 Wochen Studiendauer	11 Zentren in den USA 09/2006 – 02/2008	**Primär:** - Veränderung Körpergewicht von Baseline zu Woche 24 **Sekundär:** - HbA1c; - 6-Punkte-Blutglukosetagesprofil (selbst erhoben 2 Stunden vor und nach dem Start der Morgen-, Mittag- und Abendmahlzeit); - Bauchumfang; - β-Zellfunktion kontrolliert anhand Homeostasis Model Assessment (HOMA-β); - Insulinsensitivität (HOMA-S); - Nüchternplasmalipidspiegel; - Sicherheit

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**
Davies *et al.*, 2009	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes (BMI > 27 kg/m^2) mit inadäquater Blutzuckereinstellung (HbA1c 7,5 – 10,0 %) unter einer stabilen Dosis von 2 oder 3 oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoff, Thiazolidindione) für mind. 3 Monate vor Randomisierung	Exenatid und OADs (n = 118) Insulin glargin und OADs (n = 117)	4 Wochen geringere Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) danach Exenatiddosis (10 µg b.i.d.) Insulin glargin Initialdosis 10 IU/Tag und wöchentlich in Abhängigkeit des FPG auftitriert 26 Wochen Studiendauer	36 Zentren in England 06/2006 – 04/2008	**Primär:** - Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 7,4 % zu Woche 26; - Anteil Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts ≤ 1 kg **Sekundär:** - Sicherheit und Verträglichkeit
Heine *et al.*, 2005	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes mit inadäquater Blut¬zuckerein-stellung unter einer Kombinations-therapie von Metformin und einem Sulfonyl-harnstoff in der jeweiligen maximaleffektiven Dosis	Exenatid 10 µg b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff (n = 283) Insulin glargin und Metformin und Sulfonylharnstoff (n = 268)	4 Wochen geringere Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) danach Exenatiddosis (10 µg b.i.d.) Insulin glargin Initialdosis 10 IU/Tag und danach Auftitration alle 3 Tage in Abhängigkeit des FPG 26 Wochen Studiendauer	82 Zentren in 13 Ländern 06/2003 – 04/2004	**Primär:** - HbA1c **Sekundär:** - FPG; - Körpergewicht; - 7-Punkte-Blutglukosetages-profil; - standardisierter Nahrungsaufnahme-test; - Sicherheit und Verträglichkeit

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**
Riddle *et al.*, 2003	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert für ≥ 2 Jahre im Alter von 30 bis 70 Jahre behandelt ≥ 3 Monate mit einer stabilen Dosis eines oder zweier OAD (Sulfonylharnstoff, Metformin, Pioglitazon oder Rosiglitazon)	Insulin glargin und OADs (n = 367) NPH Insulin und OADs (n = 389)	Initialdosis beider Insuline war 10 IU/Tag und wurde wöchentlich in Abhängigkeit des FPG auftitriert 24 Wochen Studiendauer	80 Zentren in den USA und Kanada 07.01.2000 – 22.10.2001	**Primär:** - Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 7,0 % zu Woche 24 ohne Auftreten von Hypoglykämien **Sekundär:** - HbA1c Veränderung zur Baseline; - FPG; - Körpergewicht; - Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 7,0 % oder FPG ≤ 100 mg/dl unabhängig vom Auftreten von Hypoglykämien; - 7-Punkte-Blutglukosetages-profil; - alle symptomatischen Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien

Tabelle 4-128: Charakterisierung der Interventionen – RCTs mit dem zu bewertenden und dem zu vergleichenden Arzneimitteln

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<Gruppe 5>	<Gruppe 6>	Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD + Sulfonylharnstoff Wirkstoff- und länderspezifische Dosierung[21] + > 1,5 g; ≤ 3,0 g Metformin	Placebo s.c. QD + Sulfonylharnstoff Wirkstoff- und länderspezifische Dosierung[18] + > 1,5 g; ≤ 3,0 g Metformin	-				Lixisenatid: Titration für 1 Woche mit 10 µg und für 1 Woche mit 15 µg Placebo 1 Woche Run-in Phase
Russel-Jones *et al.*, 2009	Liraglutide 1,8 mg s.c. QD + Glimepirid 4 mg + Metformin 2 g	volumenange-passtes Placebo s.c. QD + Glimepirid 4 mg + Metformin 2 g	Insulin glargin s.c. QD (patienten-individuell angepasst nach FPG) + Glimepirid 4 mg (Dosisanpassung im Falle unerwünschter Ereignisse auf 2 mg möglich)				6 Wochen Run-in zur Umstellung der Patienten auf eine Standardkombination mit Metformin und Glimepirid; für weitere 3 Wochen Eskalation der Metformin- und Glimepiriddosierung, folgend 3 Wochen Erhaltungsphase der Dosierung. Patienten, welche bereits eingestellt waren auf 2 g

[21] Insgesamt wurden in der Studie 9 unterschiedliche Wirkstoffe der Sulfonylharnstoffe verwendet: Glibenclamid, Glibenclamid MR, Gliclazid, Gliclazid LM, Glimepirid, Glipizid, Glipizid XL, Gliquidone, Tolbutamid. Diese wurden jeweils in ihren wirkstoffspezifischen sowie länderspezifischen Dosierungen angewendet. Im Einzelnen waren es folgende Dosierungen: Glibenclamid < 10 mg/Tag - ≥ 20 mg/Tag, Glibenclamid MR < 6 mg/Tag - ≥ 12 mg/Tag, Gliclazid < 160 mg/Tag - ≥ 320 mg/Tag, Gliclazid LM < 60 mg/Tag - ≥ 120 mg/Tag, Glimepirid < 4 mg/Tag - ≥ 8 mg/Tag, Glipizid <210 mg/Tag - ≥ 40 mg/Tag, Glipizid XL < 10 mg/Tag - ≥ 20 mg/Tag, Gliquidone < 60 mg/Tag - ≥ 90 mg/Tag, Tolbutamid < 1500 mg/Tag - ≥ 1500 mg/Tag

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<Gruppe 5>	<Gruppe 6>	Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase
			+ Metformin 2 g				Metformin und auf Sulfonyl-harnstofftherapie konnten sofort in die Erhaltungsphase übergehen. Liraglutid 2 Wochen zur Dosisanhebung von 0,6 mg auf 1,8 mg, anschließend stabil für 24 Wochen
Kendall *et al.*, 2005	Exenatid 10 µg b.i.d. + Metformin (beibehalten, wie vor Studie) + Sulfonylharnstoff [22]	Exenatid 5 µg b.i.d. + Metformin (beibehalten, wie vor Studie) + Sulfonylharnstoff [22]	Placebo b.i.d. (volumenange-passt zu Exenatid 10 µg) + Metformin (beibehalten, wie vor Studie) + Sulfonylharn-stoff [22]	Placebo b.i.d. (volumenange-passt zu Exenatid 5 µg) + Metformin (beibehalten, wie vor Studie) + Sulfonylharn-stoff [22]			4 Wochen einfach verblindeter Run-in für Placebo 4 Wochen Akklimationsphase einer geringeren Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) in beiden aktiven Behandlungsarmen, danach entweder Erhöhung auf 10 µg b.i.d. (Arm A) oder Beibehaltung von 5 µg b.i.d. (Arm B)
Apovian *et al.*,	Exenatid 10 µg	Placebo b.i.d.	Exenatid10 µg	Placebo b.i.d.	Exenatid 10 µg	Placebo b.i.d.	4 Wochen Phase einer

[22] Insgesamt wurden in der Studie 8 unterschiedliche Wirkstoffe der Sulfonylharnstoffe verwendet: Glimepirid, Glipizid, Glipizid XL, Glibenclamid (Glyburid), Glibenclamid MR, Chlorpropramid, Tolazamid und Tolbutamid. Die Patienten wurden nach der maximaleffektiven Dosis (Glimepirid 4 mg/Tag, Glipizid 20 mg/Tag, Glipizid XL 10 mg/Tag, Glibenclamid (Glyburid) 10 mg/Tag, Glibenclamid MR 6 mg/Tag, Chlorpropramid 350 mg/Tag, Tolazamid 500 mg/Tag und Tolbutamid 1.500 mg/Tag) und der minimaleffektiven Dosis (Glimepirid 1 mg/Tag, Glipizid 5 mg/Tag, Glipizid XL 5 mg/Tag, Glibenclamid (Glyburid) 1,25 mg/Tag, Glibenclamid MR 0,75 mg/Tag, Chlorpropramid 100 mg/Tag, Tolazamid 100 mg/Tag und Tolbutamid 250 mg/Tag) randomisiert.

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<Gruppe 5>	<Gruppe 6>	Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase
2010	b.i.d. + Metformin (beibehalten, wie vor Studie)	(volumenangepasst zu Exenatid) + Metformin (beibehalten, wie vor Studie)	b.i.d. + Metformin (beibehalten, wie vor Studie) + Sulfonylharn-stoff [23] (beibehalten, wie vor Studie)	(volumenange-passt zu Exenatid) + Metformin (beibehalten, wie vor Studie) + Sulfonylharn-stoff [23] (beibehalten, wie vor Studie)	b.i.d. + Sulfonylharn-stoff [23] (beibehalten, wie vor Studie)	(volumenange-passt zu Exenatid) + Sulfonylharn-stoff [23] (beibehalten, wie vor Studie)	geringeren Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) in allen aktiven Behandlungsarmen, danach Erhöhung auf 10 µg b.i.d. Die Dosierung von Metformin und Sulfonylharnstoff wurde unverändert zur stabilen Dosis vor Studeinbeginn fortgeführt. Nur im Falle einer bestätigten bzw. zweier unbestätigter Hypoglykämien konnte die Sulfonylharnstoffdosis um 50 % reduziert werden.

[23] Wirkstoffe nicht näher definiert

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<Gruppe 5>	<Gruppe 6>	Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase
Davies *et al.*, 2009	Exenatid 10 µg b.i.d. + OADs [24] (beibehalten, wie vor Studie)	Insulin glargin QD + OADs [24] (beibehalten, wie vor Studie)					4 Wochen geringere Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) danach Exenatiddosis (10 µg b.i.d.) Insulin glargin Initialdosis 10 IU/Tag und wöchentlich in Abhängigkeit des FPG auftitriert Im Falle einer oder mehrerer bestätigter Hypoglykämien bzw. bei Verdacht auf Hypoglykämie konnte die Sulfonylharnstoffdosis reduziert werden.
Heine *et al.*, 2005	Exenatid 10 µg b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff [23]	Insulin glargin QD und Metformin und Sulfonylharnstoff [23]					4 Wochen geringere Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) danach Exenatiddosis (10 µg b.i.d.) Insulin glargin Initialdosis 10 IU/Tag und danach Auftitration alle 3 Tage in Abhängigkeit des FPG Dosierung von

[24] Die OAD-Therapie umfasste folgende Kombinationen: Metformin und Sulfonylharnstoff, Metformin und Thiazolidindione, Sulfonylharnstoff und Thiazolidindione, Metformin und Sulfonylharnstoff und Thiazolidindione. Die Wirkstoffe für Sulfonylharnstoff und Thiazolidindione waren nicht näher definiert.

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	**<Gruppe 3>**	**<Gruppe 4>**	**<Gruppe 5>**	**<Gruppe 6>**	**Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase**
							Sulfonylharnstoff konnte um Falle des Auftretens von Hypoglykämien um 50 % reduziert werden.
Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin QD und OADs [25] (beibehalten, wie vor Studie)	NPH Insulin QD und OADs [25] (beibehalten, wie vor Studie)					Initialdosis beider Insuline war 10 IU/Tag und wurde wöchentlich in Abhängigkeit des FPG auftitriert.

[25] Die OAD-Therapie umfasste folgende Einzelwirkstoffe und Kombinationen: Sulfonylharnstoff, Metformin, Thiazolidindione, Sulfonylharnstoff und Metformin, Sulfonylharnstoff und Thiazolidindione, Metformin und Thiazolidindione. Die Wirkstoffe für Sulfonylharnstoff und Thiazolidindione waren nicht näher definiert.

Tabelle 4-129: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Diabetesdauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m^2) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
GetGoal-S NCT00713830	859	57,2 ± 9,9	49,5 / 50,5	9,36 ± 6,04	8,36 ± 0,82	k. A.	30,22 6,62
Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin	574	57,0 ± 9,8	50,5 / 49,5	9,14 ± 5,96	8,37 ± 0,82	82,58 ± 21,88	30,13 ± 6,62
Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin	285	57,8 ± 10,1	47,4 / 52,6	9,81 ± 6,20	8,32 ± 0,81	84,52 ± 22,81	30,42 ± 6,64
Russel-Jones *et al.*, 2009	581	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Liraglutide und Glimepirid und Metformin	232	57,6 ± 9,5	43 / 57	9,2 ± 5,8	8,3 ± 0,9	85,5 ± 19,4	30,4 ± 5,3
Placebo und Glimepirid und Metformin	114	57,5 ± 9,6	51 / 49	9,4 ± 6,2	8,3 ± 0,9	85,7 ± 16,7	31,3 ± 5,0
Insulin glargin und Glimepirid und Metformin	232	57,5 ± 10,5	40 / 60	9,7 ± 6,4	8,2 ± 0,9	85,0 ± 17,9	30,3 ± 5,3

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Diabetesdauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m²) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
Kendall *et al.*, 2005	733	55 ± 10	k. A.	k. A.	8,5 ± 1,0	k. A.	33,6 ± 5,7
Exenatid 10 µg b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff	241	55 ± 10	40,7 / 59,3	8,7 ± 6,4	8,5 ± 1,1	98 ± 21	k. A.
Exenatid 5 µg b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff	245	55 ± 9	40,8 / 59,2	8,7 ± 5,9	8,5 ± 1,0	97 ± 19	k. A.
Placebo[26] b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff	247	56 ± 10	44,1 / 55,9	9,4 ± 6,2	8,5 ± 1,0	99 ± 19	k. A.
Apovian *et al.*, 2010	194	54,8 ± 9,5	k. A.	k. A.	7,6 ± 0,8	95,5 ± 16,0	k. A.
Exenatid 10 µg b.i.d. und Metformin	52	53,4 ± 10,7	71 / 29	4,3 ± 3,2	7,5 ± 0,8	91,4 ± 13,2	32,9 ± 3,5
Placebo b.i.d. und Metformin	51	55,0 ± 7,9	61 / 39	3,9 ± 3,2	7,2 ± 0,5	94,9 ± 14,3	33,6 ± 4,6
Exenatid10 µg b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff	33	55,9 ± 9,3	52 / 48	8,5 ± 7,5	8,0 ± 0,8	98,6 ± 20,1	34,0 ± 3,7

[26] Aufteilung im Studiendesign auf 2 Placeboarme. Diese sind aber nach den Patientencharakteristika nicht separat dargestellt.

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Diabetesdauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m^2) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
Placebo b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff	36	55,1 ± 9,9	69 / 31	7,6 ± 6,9	7,9 ± 0,9	96,5 ± 17,0	34,3 ± 4,0
Exenatid 10 µg b.i.d. und Sulfonylharnstoff	11	55,6 ± 8,7	55 / 45	4,0 ± 3,5	7,9 ± 1,1	100,6 ± 16,5	36,2 ± 4,2
Placebo b.i.d. und Sulfonylharnstoff	11	55,3 ± 11,3	46 / 54	4,3 ± 2,8	7,7 ± 1,1	100,8 ± 17,4	33,8 ± 4,3
Davies *et al.*, 2009	234	56,5 ± 9,1	31,6 / 68,4	8,7 ± 4,5	8,57 ± 0,67	99,5 ± 18,3	34,1 ± 5,3
Exenatid b.i.d. und OADs	118	56,8 ±10,2	29,7 / 70,3	9,0 ± 4,6	8,65 ± 0,68	101,4 ± 19,8	34,6 ± 5,7
Insulin glargin QD und OADs	116	56,2 ± 7,9	33,6 / 66,4	8,4 ± 4,4	8,48 ± 0,66	97,6 ± 16,4	33,7 ± 4,9
Heine *et al.*, 2005	549	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Exenatid b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff	282	59,8 ± 8,8	45,0 / 55,0	9,9 ± 6,0	8,2 ± 1,0	87,5 ± 16,9	31,4 ± 4,4
Insulin glargin QD und Metformin und Sulfonylharnstoff	267	58,0 ± 9,5	43,4 / 56,6	9,2 ± 5,7	8,3 ± 1,0	88,3 ± 17,9	31,3 ± 4,6

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Diabetesdauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m^2) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
Riddle *et al.*, 2003	756	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Insulin glargin QD und OADs	367	55 ± 9,5	45 / 55	8,4 ± 5,55	8,61 ± 0,9	k. A.	32,5 ± 4,64
NPH Insulin QD und OADs	389	56 ± 8,9	44 / 56	9,0 ± 5,57	8,56 ± 0,9	k. A.	32,2 ± 4,80

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

Studiencharakteristika

Aufgrund des relativ umfangreichen Netzwerkes (vgl. Abbildung 4-14) mit mehreren Brücken unterschiedlicher Studienmedikationen ergeben sich einige Unterschiede in den Studiencharakteristika. Diese sind ausführlich in Tabelle 4-127 und Tabelle 4-128 dargestellt. Ein Unterschied zwischen den Studien ergibt sich aus der nicht durchführbaren Verblindung der Studienmedikation für die Studien Russel-Jones *et al.* (2009), Davies *et al.* (2009), Heine *et al.* (2005) und Riddle *et al.* (2003). Eine Verblindung zwischen Insulin glargin und NPH Insulin ist nicht möglich, da es sich im ersten Fall um eine klare Lösung und im zweiten Fall um eine Suspension handelt. Eine Verblindung zwischen Insulin glargin und Placebo ist nicht möglich wegen des Zusatzstoffs Phenol bei Insulin glargin, der in einem deutlich wahrnehmbaren Geruch resultiert. Eine Verblindung zwischen Insulin glargin und Exenatid ist aufgrund der unterschiedlichen Injektionsvolumina sowie der unterschiedlichen Pens nicht möglich. Eine Doppelverblindung war lediglich bei den Studien GetGoal-S (NCT00713830), Kendall *et al.* (2005) und Apovian *et al.* (2010) möglich. Alle eingeschlossenen Studien waren randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die multizentrisch angelegt waren. Dabei waren die Zentren bei GetGoal-S (NCT00713830), Russel-Jones *et al.* (2009) und Heine *et al.* (2005) multinational verteilt, wohingegen die Studien Apovian *et al.* (2010) und Riddle *et al.* (2003) sowie Davies *et al.* (2009) auf die USA bzw. England beschränkt blieben. Die primäre Studiendauer umfasste 24, 26 oder 30 Wochen.

Ein weiterer Unterschied ergibt sich aus den verschiedenen Therapien-Kombinationen, die jeweils in den Studien verabreicht wurden. Es handelt sich dabei immer um Dreifachkombinationen antihyperglykämischer Wirkstoffe bzw. Placebo. Da diese Mehrfachkombination erst nach relativ langem Krankheitsverlauf des Diabetes Typ 2 (durchschnittlich ca. 9 Jahre in den aufgeführten Studien) zum Einsatz kommt, wurden die Patienten zumeist nicht von der bestehenden Basistherapie umgestellt, sondern gegebenenfalls die Dosierungen einzelner Wirkstoffe angepasst. Vor allen Dingen betraf dies die Medikation mit verschiedenen Wirkstoffen der Gruppe der Sulfonylharnstoffe in den Studien GetGoal-S (NCT00713830) und Kendal *et al.* (2005) (vgl. Tabelle 4-128 sowie Fußnote [21] und [22]). Ebenso kamen neben Metformin und den Sulfonylharnstoffen auch Thiazolidindione (Davies *et al.*, Riddle *et al.*) in den Studien zur Anwendung.

Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt zeigen sich über alle 7 Studien des indirekten Vergleichs trotz der zeitlichen Spanne in der Durchführung zwischen den einzelnen Studien (2003 bis 2011) sehr homogene Patientenpopulationen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug sehr übereinstimmend ca. 56 Jahre (54,8 Jahre Apovian *et al.* – 58,9 Jahre Heine *et al.*). Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug ca. 9 Jahre in allen Studien. Eine Ausnahme hierbei bildeten lediglich die 4 Arme der

Zweifachtherapien der Studie Apovian *et al.*, in denen die Erkrankungsdauer der Patienten nur ca. 4 Jahre betrug. Die Daten dieser Patienten flossen jedoch nicht in den indirekten Vergleich ein. Der durchschnittliche HbA1c-Wert der Patienten zum Studienbeginn variierte zwischen 7,6 % (Apovian *et al.*, 2010) und 8,6 % (Davies *et al.*, 2009). Dies entspricht nach den aktuell gültigen Leitlinien in jeder Studie einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter der bestehenden Therapieform und damit auch der Indikation für Lixisenatid [1, 26, 27]. Die Studie Apovian *et al.* war hier wiederum eine Ausnahme bezüglich des HbA1c. Alle anderen Studien wiesen durchschnittliche HbA1c-Werte der Patienten deutlich über 8 % auf. Die Patienten in allen Studien waren deutlich übergewichtig bzw. adipös, dokumentiert durch einen durchschnittlichen BMI von über 30 kg/m^2. Insgesamt ist der Anteil von Frauen im Patientenkollektiv etwas unterrepräsentiert. Die Studie mit dem geringsten Anteil an Frauen ist die Studie Davies *et al.* (2009) mit lediglich 31,6 % eingeschlossenen weiblichen Patienten. Wie bereits oben erwähnt, können trotz einiger aufgeführter Heterogenitäten die 7 Studien als vergleichbar bewertet werden und sind somit geeignet für einen indirekten Vergleich.

4.3.2.6.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Tabelle 4-130: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zu vergleichenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
GetGoal-S NCT00713830	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Russel-Jones *et al.*, 2009	k.A.	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Kendall *et al.*, 2005	k.A.	k.A.	ja	ja	nein	nein	niedrig
Apovian *et al.*, 2010	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Davies *et al.*, 2009	k.A.	k.A.	nein	nein	nein	nein	niedrig
Heine *et al.*, 2005	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Riddle *et al.*, 2003	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-S

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Das Verzerrungspotential der RCT GetGoal-S (NCT00713830) wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:2 mittels IVRS. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung. Ein leichtes Verzerrungs¬potential ergibt sich auf Basis der Verblindung, da diese zwar für die Behandlung mit Lixisenatid bzw. Placebo gegeben war, jedoch nicht in Bezug auf das Volumen der jeweiligen Medikation. Jedoch waren Teilnehmer, Behandler und Untersucher über die gesamte Zeit der Studie verblindet in Bezug auf den Behandlungsstatus. In der Gesamtschau bleibt eine Einstufung zu einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene erhalten.

Russel-Jones *et al.*, 2009

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, placebokontrollierte RCT. Die Studie von Russel-Jones *et al.* (2009) besitzt ein niedriges Verzerrungspotential, da die Gruppenzuteilung telefon- bzw. web-basiert erfolgte und sich auch sonst keine Hinweise ergebnisgesteuerter Berichterstattung zeigen. Die Studie war in Bezug auf die Insulingabe unverblindet. Jedoch waren die Untersucher, Teilnehmer und Studienmonitore zu allen Zeiten der Studie verblindet für den Behandlungsstatus der Liraglutid- und Placebogruppen.

Kendall *et al.*, 2005

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Die Studie kann als niedrig verzerrt angesehen werden, da sie zu jeder Zeit verblindet war für die Studienmedikation und sich auch sonst keine Hinweise auf Faktoren finden, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die fehlenden Angaben zur Randomisierung sind eher dem begrenzten Umfang einer Publikation geschuldet, als dass sie darauf schließen lassen, dass hier systematische Fehler vorlagen. Daher bleibt in der Gesamtschau ein niedriges Verzerrungspotential bestehen.

Apovian *et al.*, 2010

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Die Studie kann als niedrig verzerrt angesehen werden, da sie zu jeder Zeit verblindet war für die Studienmedikation und die Randomisierungssequenz computergesteuert generiert wurde sowie die Gruppenzuteilung via IVRS erfolgte. Auch sonst bestehen keine Hinweise auf Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Davies *et al.*, 2009

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktivkontrollierte RCT. Diese Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf. Zwar werden in der Publikation weder genaue Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz noch zur Gruppenzu-

teilung gemacht. Dies ist wohl eher dem beschränkten Umfang einer Publikation zuzuschreiben. Aufgrund der Unmöglichkeit bei den beiden Wirkstoffen Exenatid und Insulin glargin war die Studie in Bezug auf die Medikation unverblindet. Es finden sich aber keine Hinweise zu ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder andere Hinweise auf verzerrungsbeeinflussende Faktoren, so dass in Anbetracht der nicht möglichen Verblindung der Studienmedikation insgesamt die Einstufung eines niedrigen Verzerrungspotentials gerechtfertigt erscheint.

Heine *et al.*, 2005

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktivkontrollierte RCT. Diese Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Randomisierungstabelle und die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IVRS. Die Studie war in Bezug auf die Medikation der Wirkstoffen Exenatid und Insulin glargin unverblindet. Es finden sich aber keine Hinweise zu ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder andere Hinweise auf verzerrungsbeeinflussende Faktoren, so dass in Anbetracht der nicht möglichen Verblindung der Studienmedikation insgesamt die Einstufung eines niedrigen Verzerrungspotentials gerechtfertigt erscheint.

Riddle *et al.*, 2003

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktivkontrollierte RCT. Für diese Studie gilt, wie bei den vorherigen Studien, dass die Möglichkeit zur Verblindung der Medikation nicht gegeben war. Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes Telefonsystem, es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrungsaspektbeeinflussende Faktoren. Insgesamt ist auch diese Studie mit einem niedrigen Verzerrungsaspekt zu bewerten.

4.3.2.6.3 Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 3

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 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Patienten mit bestätigter symptoma-tischer Hypoglykämie	Patienten mit symptoma-tischer Hypoglykämie	HbA1c Veränderung von Baseline	Körpergewicht Veränderung von Baseline	Studienab-brüche auf Grund unerwünschter Nebenwir-kungen
GetGoal-S NCT00713830	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Russel-Jones *et al.*, 2009	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Kendall *et al.*, 2005	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Apovian *et al.*, 2010	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja
Davies *et al.*, 2009	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Heine *et al.*, 2005	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja
Riddle *et al.*, 2003	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.2.6.3.1 HbA1c (Veränderung zur Baseline) – 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.

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

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisentaid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff	Exenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Insulin glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff	NPH Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff
1	GetGoal-S NCT00713830	•	•			
1	Russel-Jones *et al.*, 2009		•		•	
2	Kendall *et al.*, 2005		•	•		
	Apovian *et al.*, 2010		•	•		
2	Davies *et al.*, 2009			•	•	
	Heine *et al.*, 2005			•	•	
1	Riddle *et al.*, 2003				•	•

Für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 3 der zu untersuchenden Therapie Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff ergab die Studiensuche ein Netzwerk aus 7 Studien (vgl. Tabelle 4-127), die ebenfalls alle für den Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline) Ergebnisse aufführen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

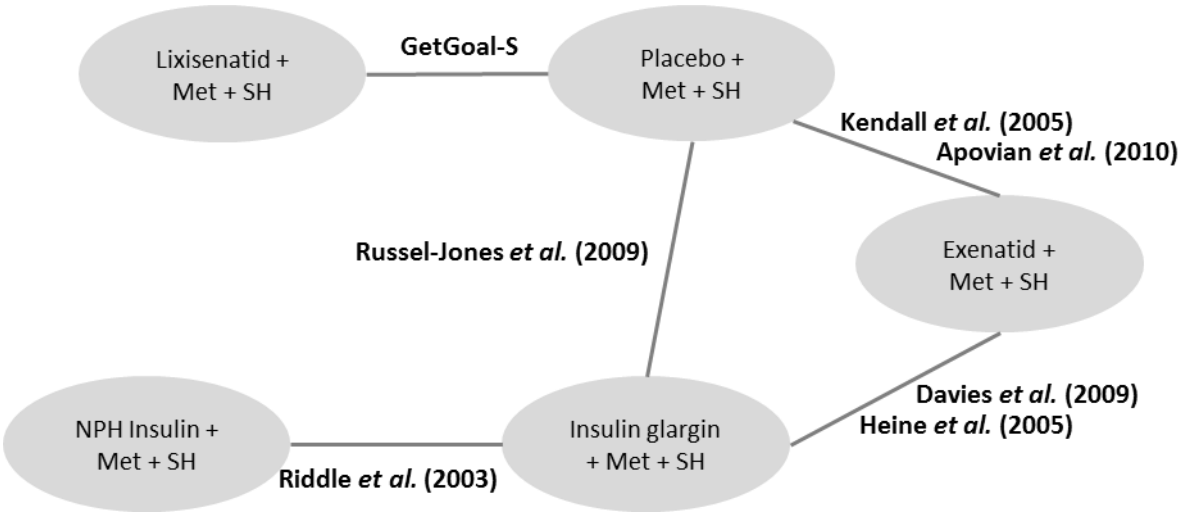

Abbildung 4-15: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu HbA1c (Veränderung zur Baseline)

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

Tabelle 4-133: Operationalisierung von HbA1c (Veränderung zur Baseline)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-S NCT00713830	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben. Zusätzlich zum *Covance* Zentrallabor waren 2 lokale Laboratorien involviert in die Bestimmung der Laborparameter während der Zeit des Vulkanausbruchs in Island (vom 15. April bis zum 27. April 2010). Dies betraf 3 Studienzentren in Russland.
Russel-Jones *et al.*, 2009	HbA1c-Werte wurden gemessen (zu Baseline und zu Woche 12, 18 und 26) mit Hilfe von HPLC anhand eines nach dem nationalen Glykohämoglobin-Standardisierungsprogramm zertifizierten Assays.
Kendall *et al.*, 2005	Plasmawerte und HbA1c wurden quantifiziert durch Quintiles Laboratories (Smyrna, GA) oder Esoterix Endocrinology (Calabasas Hills, CA) unter Anwendung von Standard-methoden. HbA1c wurde mittels HPLC gemessen.
Apovian *et al.*, 2010	keine Angaben
Davies *et al.*, 2009	Die HbA1c-Konzentration wurde gemessen zum Screeningzeitpunkt, Baseline und Woche 12 und 26. Nähere Angaben werden in der Publikation nicht gegeben.
Heine *et al.*, 2005	Hämoglobin-A1c-Werte wurden erhoben zum Screening, Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline, Woche 0), Woche 12 und Woche 26 (Endpunkt). Wenn möglich wurde ebenfalls zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs gemessen. Nähere Angaben werden in der Publikation nicht gegeben.
Riddle *et al.*, 2003	Blut zur Bestimmung des HbA1c wurde genommen zu Baseline und Woche 8, 12, 18 und 24. Die Glukose- und HbA1c-Werte (*Diabetes Control and Complications Trial referenced, normal range 4–6%*) wurden gemessen am Diabetes Diagnostic Laboratory, University of Missouri-Columbia, Columbia, Missouri. Ergebnisse dieser Tests wurden nicht dem Untersucher freigegeben bis zur Vollendung der Studie.

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

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

Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c (Veränderung zur Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Russel-Jones *et al.*, 2009	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Kendall *et al.*, 2005	niedrig	unklar	ja	nein	nein	niedrig
Apovian *et al.*, 2010	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Davies *et al.*, 2009	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Heine *et al.*, 2005	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Riddle *et al.*, 2003	hoch	ja	ja	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-130 aufgeführt, besteht für die Studien Russel-Jones *et al.* (2009), Davies *et al.* (2009), Heine *et al.* (2005) und Riddle *et al.* (2003) aufgrund der nicht durchführbaren Verblindung ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene. Da in den jeweiligen Publikationen auch keine Informationen vorliegen, ob die jeweiligen Endpunkterheber bzw. Endpunktbewerter verblindet waren, bleibt auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential für diese Studien bestehen. Für die Studien GetGoal-S (NCT00713830), Kendall *et al.* (2005) und Apovian *et al.* (2010) zeigen sich auch auf Endpunktebene keine Punkte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hinweisen. Somit gilt für diese Studien ein niedriges Verzerrungspotential für den hier zu analysierenden Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HbA1c (Veränderung von Baselinie) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	HbA1c Baseline	HbA1c post Baseline	Durchschnitt-liche Veränderung von Baseline	SE	SD [f]
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	573 (544)	8,28	7,40	- 0,85	0,06	1,399
	Placebo	286 (274)	8,21	8,02	- 0,1	0,07	1,159
Russel-Jones *et al.*, 2009	Insulin glargin	232 (232)	8,2	7,2	- 1,09	0,09	1,371
	Placebo	114 (114)	8,3	8,1	- 0,24	0,11	1,174
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	8,5	8,7	0,23	0,07	1,1
	Exenatid	241 (241)	8,5	7,7	- 0,77	0,08	1,242
Apovian *et al.*, 2010	Exenatid	96 (33 [b])	8,0	k.A. [c]	- 1,4	0,2 [g]	1,149
	Placebo	98 (36 [b])	7,9	k.A. [c]	- 0,9	0,2 [g]	1,2
Davies *et al.*, 2009	Exenatid	116 (98)	8,65	7,32	- 1,25	0,09	0,891
	Insulin glargin	118 (102)	8,48	7,31	- 1,26	0,09	0,909
Heine *et al.*, 2005	Exenatid	282 (275) [c]	8,2	7,2	- 1,11	k.A. [d, e]	k.A. [d]
	Insulin glargin	267 (260) [c]	8,3	7,0	- 1,11	k.A. [d, e]	k.A. [d]
Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	8,61	6,96	- 1,67	0,04	0,766
	NPH Insulin	389 (389)	8,56	6,97	- 1,65	0,039	0,769

[a] Zur besseren Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

[b] Die ausgewertete Population bezieht sich hier auf die Subgruppe der Medikation mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Basistherapie. Die jeweiligen ITT-Populationen entsprechen nach Randomisierung der Zuordnung Exenatid bzw. Placebo unabhängig von der weiteren Basistherapie.

[c] Angaben zu den Populationen aus der Publikation: Primär wurden 551 Patienten randomisiert, je 1 Patient brach die Studie vor der ersten Dosis der Studienmedikation ab, damit war die mITT Exenatid 282 und Insulin glargin 267. Im Falle von Körpergewicht lagen für 7 Patienten im Exenatidarm und 7 Patienten im Arm Insulin glargin keine post Baselinewerte vor. Die analysierte ITT war damit für Exenatid 275 und für Insulin glargin 265.

[d] Für die fehlenden Werte zu Standardfehler, Standardabweichung und post Baselinewerten wurden die Autoren der Publikationen angeschrieben. Die Anfragen blieben jedoch ohne Antworten.

[e] Für die Durchführung von Metaanalyse und indirekten Vergleich wurden die fehlenden Werte durch den Standardabweichungen aus der Studie Davies *et al.* (2009) aufgrund der Vergleichbarkeit der beiden Studieninterventionen und Studiendesigns ersetzt. Genauer Angaben zum Vorgehen und Konsistenzprüfung

vgl. Tabelle 4-141
[f] Eigene Berechnungen
[g] SE im Diagramm ausgemessen

Alle aktiven Interventionen senken den HbA1c im Studienzeitraum von 24 – 30 Wochen von etwa - 1 % [HbA1c – 0,77 %, SD = 1,242 (Exenatid) Kendall *et al.* (2005) bis - 1,67 %, SD = 0,766 (Insulin glargin) Riddle *et al.* (2003)]. Auffällig ist die starke Senkung des HbA1c von - 0,9 % unter Placebo in der Studie Apovian *et al.* (2010).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich (siehe Abbildung 4-15) wurde wie folgt durchgeführt. Zuerst wurden die Studien Kendall *et al.* (2005) und Apovian *et al.* (2010) (Metaanalyse 1) sowie Davies *et al.* (2009) und Heine *et al.* (2005) (Metaanalyse 2) metaanalytisch zusammengefasst. Beide Metaanalysen flossen in den indirekten Vergleich von Insulin glargin versus Placebo über den Brückenkomparator Exenatide ein (indirekter Vergleich 1). Das Ergebnis dieses indirekten Vergleichs wurde anschließend metaanalytisch mit dem Ergebnis des direkten Vergleichs von Insulin glargin vs. Placebo aus der Studie Russel-Jones *et al.* (2009) (Metaanalyse 3) zusammengefasst. Nachgeschaltet erfolgte der indirekte Vergleich 2 von NPH Insulin zu Placebo mit Hilfe der Studie Riddle *et al.* (2003). Final erfolgte der indirekte Vergleich von NPH Insulin zu Lixisenatid mit Hilfe der Studie GetGoal-S (indirekter Vergleich 3).

Tabelle 4-136: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Durchschnittliche Veränderung von Baseline	SD	SE	95 % KI
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	0,23	1,1	0,07	
	Exenatid	241 (241)	- 0,77	1,242	0,08	
	Placebo vs. Exenatid		1,0			0,792; 1,208
Apovian *et al.*, 2010	Exenatid	96 (33 [b])	- 1,4	1,149	0,2	
	Placebo	98 (36 [b])	- 0,9	1,2	0,2	
	Placebo vs. Exenatid		0,5			- 0,054; 1,054
Meta-analyse 1	**Placebo vs. Exenatid**		**0,82**		**0,24**	**0,348; 1,290**
Davies *et al.*, 2009	Exenatid	116 (98)	- 1,25	0,891	0,09	
	Insulin glargin	118 (102)	- 1,26	0,909	0,09	
	Exenatid vs. Insulin glargin		0,01			- 0,239; 0,259
Heine *et al.*, 2005	Exenatid	282 (275)	- 1,11	k.A. [c]	k.A. [c, d]	
	Insulin glargin	267 (260)	- 1,11	k.A. [c]	k.A. [c, d]	
	Exenatid vs. Insulin glargin		0,00			- 0,153; 0,153
Meta-analyse 2	**Insulin glargin vs. Exenatid**		**0,00**		**0,07**	**- 0,133; 0,128**
Indirekter Vergleich 1	**Insulin glargine vs. Placebo**		**- 0,82**		**0,25**	**- 1,310; - 0,333**
Russel-Jones *et al.*, 2009	Insulin glargin	232 (232)	- 1,09	1,371	0,09	
	Placebo	114 (114)	- 0,24	1,174	0,11	
	Insulin glargin vs. Placebo		- 0,85		0,15	- 1,144; - 0,556
Meta-analyse 3	**Insulin glargin vs. Placebo**		**- 0,84**		**0,13**	**- 1,094; -0,591**

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Durchschnittliche Veränderung von Baseline	SD	SE	95 % KI
Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	- 1,67	0,766	0,04	
	NPH Insulin	389 (389)	- 1,65	0,769	0,039	
	Insulin glargin vs. NPH Insulin		- 0,02		0,06	- 0,130; 0,090
Indirekter Vergleich 2	**NPH Insulin vs. Placebo**		**- 0,82**		**0,14**	**- 1,097; - 0,548**
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	574 (544)	- 0,85	1,399	0,06	
	Placebo	285 (274)	- 0,1	1,159	0,07	
	Lixisenatid vs. Placebo		- 0,75		0,10	- 0,942; - 0,558
Indirekter Vergleich	**Lixisenatid vs. NPH Insulin**		**0,07**		**0,17**	**- 0,263; 0,407**

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

[b] Die ausgewertete Population bezieht sich hier auf die Subgruppe der Medikation mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Basistherapie. Die jeweiligen ITT-Populationen entsprechen nach Randomisierung der Zuordnung Exenatid bzw. Placebo unabhängig von der weiteren Basistherapie.

[c] Für die fehlenden Werte zu Standardfehler, Standardabweichung und post Baselinewerten wurden die Autoren der Publikationen angeschrieben. Die Anfragen blieben jedoch ohne Antworten.

[d] Für die Durchführung von Metaanalyse und indirektem Vergleich wurden die fehlenden Werte der Studie Heine *et al.* (2005) durch die Standardabweichung (SD) aus der Studie Davies *et al.* (2009) wegen der Vergleichbarkeit der beiden Studieninterventionen und des Studiendesigns ersetzt. Zur Validierung dieser Übernahme wurde zusätzlich aus Tabelle 2 der Publikation Heine *et al.* (2005) ein SE für den Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der HbA1c-Veränderung von Baseline geschätzt. Dieser erhaltene Schätzwert wurde anschließend zur Konsistenzprüfung mit dem erhaltenen Wert aus der Metaanalyse von Heine *et al.* (2005) und Davies *et al.* (2009) verglichen. Der geschätzte Standardfehler für Heine *et al.* (2005) betrug 0,071 und lag damit auf gleichem Niveau, wie der der Metaanalyse mit 0,066, so dass eine Übernahme gerechtfertigt erscheint.

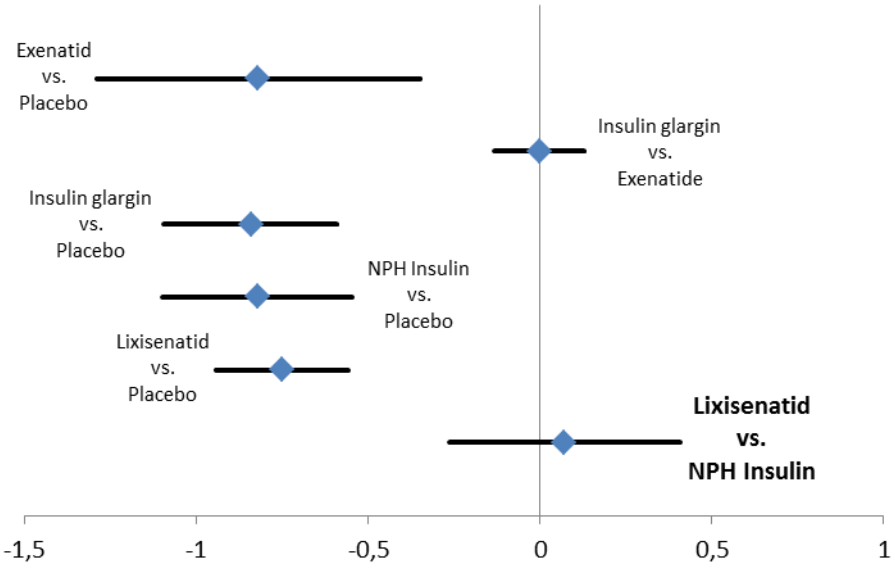

Abbildung 4-16: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline).
Dargestellt im Forest plot sind einzelne Zwischenergebnisse des indirekten Vergleichs (vgl. Abbildung 4-15), um die gleichgerichteten Effekte hervorzuheben.

Der indirekte Vergleich zum Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Medikation von Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff gegenüber NPH Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff. Unter der Therapie mit Lixisenatid in Kombination mit der Basistherapie aus Metformin + Sulfonylharnstoff erfolgt eine um nur absolut 0,07% (95% Konfidenzintervall: -0,263 ; 0,407) schwächere Senkung des HbA1c im Studienzeitraum von 24 Wochen gegenüber NPH Insulin (vgl. Abbildung 4-16).

Die jeweiligen Metaanalysen wurden auf vorliegende Heterogenität (Homogenität) geprüft.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Kendall *et al.*, 2005; Apovian *et al.*, 2010) zeigen eine Heterogenität der beiden Studien ($Q = 2,74$; $p = 0,098$; $I^2 = 63,5$ %), die verglichen mit den anderen placebokontrollierten Studien wohl aus den Ergebnissen der Studie Apovian *et al.* (2010) resultiert. Nach den Methoden des IQWiG liegt damit eine substanzielle Heterogenität (I^2 zwischen 50 % und 90 %) vor und von einer metaanalytischen Zusammenfassung sollte abgesehen werden ($p < 0,2$). Jedoch werden diese Werte nicht als prinzipielle Ausschlusskriterien für eine Metaanalyse gesehen [28]. Da die Ergebnisse beider Studien deutlich gleichgerichtet erscheinen und der Effekt der aktiven Medikation der Studie Apovian *et al.* (2010) klinisch relevant ist, wurde die Metaanalyse auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Der Heterogenitätstest für die Metaanalyse 2 zeigte eine Homogenität der Studien Heine *et al.* (2005) und Davies *et al.* (2009) ($Q = 0$; $p = 0{,}9466$; $I^2 = 0$ %).

Auch der Heterogenitätstest für die Metaanalyse 3 zeigte Homogenität ($Q = 0{,}01$; $p = 0{,}9217$,; $I^2 = 0$).

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.6.3.2 Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) – 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.

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

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisentaid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff	Exenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Insulin glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff	NPH Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff
1	GetGoal-S NCT00713830	•	•			
1	Russel-Jones *et al.*, 2009		•		•	
2	Kendall *et al.*, 2005		•	•		
	Apovian *et al.*, 2010		•	•		
2	Davies *et al.*, 2009			•	•	
	Heine *et al.*, 2005			•	•	
1	Riddle *et al.*, 2003				•	•

Für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 3 der zu untersuchenden Therapie Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff ergab die Studiensuche ein Netzwerk aus 7 Studien (vgl. Tabelle 4-127), die ebenfalls alle für den Endpunkt Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) Ergebnisse aufführen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

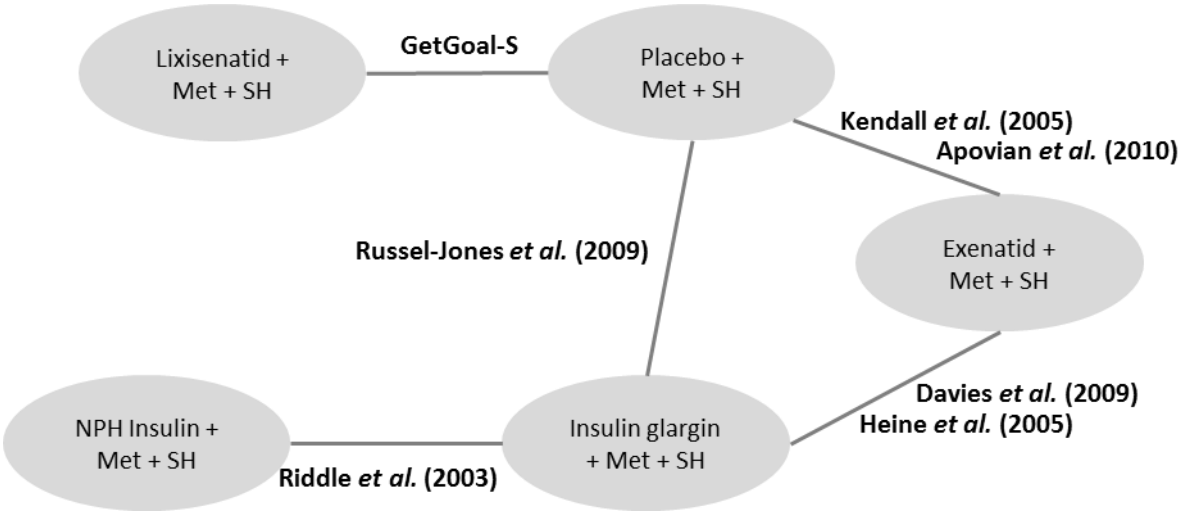

Abbildung 4-17: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline)

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

Tabelle 4-138: Operationalisierung von Körpergewicht (Veränderung von Baseline)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-S NCT00713830	Keine genaueren Angaben im Studienbericht
Russel-Jones *et al.*, 2009	Keine näheren Angaben in der Publikation.
Kendall *et al.*, 2005	Keine näheren Angaben in der Publikation.
Apovian *et al.*, 2010	Keine näheren Angaben in der Publikation.
Davies *et al.*, 2009	Das Körpergewicht wurde zusammen mit den Sicherheitsdaten zu jeder Klinikuntersuchung erhoben. Nähere Angaben werden in der Publikation nicht gegeben.
Heine *et al.*, 2005	Nähere Angaben werden in der Publikation nicht gegeben.
Riddle *et al.*, 2003	Das Körpergewicht wurde gemessen und venösen Blut für die FPG-Bestimmung genommen zwischen 07.00 Uhr und 09.00 Uhr zu jeder Untersuchung.

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

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

Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht (Veränderung von Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Russel-Jones *et al.*, 2009	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Kendall *et al.*, 2005	niedrig	unklar	ja	nein	nein	niedrig
Apovian *et al.*, 2010	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Davies *et al.*, 2009	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Heine *et al.*, 2005	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Riddle *et al.*, 2003	hoch	ja	ja	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-130 aufgeführt, besteht für die Studien Russel-Jones *et al.* (2009), Davies *et al.* (2009), Heine *et al.* (2005) und Riddle *et al.* (2003) ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene, die hauptsächlich aus der Unmöglichkeit einer Verblindung der Studienmedikation resultiert. Da in den jeweiligen Publikationen auch keine Informationen vorliegen, ob die jeweiligen Endpunkterheber bzw. Endpunktbewerter verblindet waren, bleibt auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential für diese Studien bestehen. Für die Studien GetGoal-S (NCT00713830), Kendall *et al.* (2005) und Apovian *et al.* (2010) zeigen sich auch auf Endpunktebene keine Anhaltspunkte fürein erhöhtes Verzerrungspotential. Somit gilt für diese Studien ein niedriges Verzerrungspotential für den hier zu analysierenden Endpunkt Körpergewicht (Veränderung gegenüber Baseline).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HbA1c (Veränderung von Baselinie) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung von Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Durchschnittliche Veränderung von Baseline	SD [f]	SE
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	573 (554)	-1,76	4,5	0,2
	Placebo	286 (278)	-0,93	3,3	0,2
Russel-Jones *et al.*, 2009	Insulin glargin	232 (232)	1,6	5,0	0,33
	Placebo	114 (114)	- 0,42	4,2	0,39
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	- 0,9	3,1	0,2
	Exenatid	241 (241)	- 1,6	3,1	0,2
Apovian *et al.*, 2010	Exenatid	96 (33 [b])	- 5,2	9,2	1,6 [g]
	Placebo	98 (36 [b])	- 3,6	9,6	1,6 [g]
Davies *et al.*, 2009	Exenatid	116 (100)	- 2,73	3,1	0,31
	Insulin glargin	118 (104)	2,98	3,2	0,31
Heine *et al.*, 2005	Exenatid	282 (275) [c]	- 2,3	k.A. [d]	k.A. [d, e]
	Insulin glargin	267 (260) [c]	1,8	k.A. [d]	k.A. [d, e]
Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	3,0	3,8	0,2
	NPH Insulin	389 (389)	2,8	3,9	0,2

[a] Zur besseren Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

[b] Die ausgewertete Population bezieht sich hier auf die Subgruppe der Medikation mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Basistherapie. Die jeweiligen ITT-Populationen entsprechen nach Randomisierung der Zuordnung Exenatid bzw. Placebo unabhängig von der weiteren Basistherapie.

[c] Angaben zu den Populationen aus der Publikation: Primär wurden 551 Patienten randomisiert, je 1 Patient brach die Studie vor der ersten Dosis der Studienmedikation ab, damit war die mITT Exenatid 282 und Insulin glargin 267. Die angegebenen Patientenzahlen für die Auswertung der Körpergewichtsveränderung sind aus der Überschrift der Abbildung 2 (der Publikation) zum Gewichtsverlauf entnommen.

[d] Für die fehlenden Werte zu Standardfehler und Standardabweichung wurde der Autor der Publikation angeschrieben. Die Anfrage blieb jedoch ohne Antwort.

[e] Für die Durchführung von Metaanalyse und indirekten Vergleich wurden die fehlenden Werte durch die Standardabweichung (SD) aus der Studie Davies *et al.* (2009) wegen der Vergleichbarkeit der beiden Studieninterventionen und des Studiendesigns ersetzt. Genauere Angaben zum Vorgehen und Konsistenzprüfung vgl. Tabelle 4-141 Fußnote [d]

[f] Eigene Berechnung
[g] SE im Diagramm ausgemessen

Die Veränderung des Körpergewichts in den Studien zeigt eine Gewichtsreduktion unter der Medikation mit den GLP-1-Agonisten Lixisenatid (GetGoal-S – 0,85 kg; SD = 1,399) und Exenatid (Kendall *et al.* – 1,6 kg, SD = 3,1 bis Apovian *et al.* – 5,2 kg, SD = 9,2) sowie in schwächerer Form auch unter Placebo (max. – 0,9 kg, SD = 3,1 im Falle von Apovian *et al.*). Hingegen zeigten die Patienten unter Insulintherapie (Insulin glargin, NPH Insulin) eine Gewichtszunahme im Studienzeitraum von 24 – 30 Wochen (max. 3,0 kg, SD = 3,8 im Falle der Studie Riddle *et al.*).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich (vgl. Abbildung 4-17) wurde wie folgt durchgeführt. Zuerst wurden die Studien Kendall *et al.* (2005) und Apovian *et al.* (2010) (Metaanalyse 1) sowie Davies *et al.* (2009) und Heine *et al.* (2005) (Metaanalyse 2) metaanalytisch zusammengefasst. Beide Metaanalysen flossen in den indirekten Vergleich von Insulin glargin versus Placebo über den Brückenkomparator Exenatide ein (indirekter Vergleich 1). Das Ergebnis dieses indirekten Vergleichs wurde anschließend metaanalytisch mit dem Ergebnis des direkten Vergleichs von Insulin glargin vs. Placebo aus der Studie Russel-Jones *et al.* (2009) zusammengefasst. Nachgeschaltet erfolgte der indirekte Vergleich 2 von NPH Insulin zu Placebo mit Hilfe der Studie Riddle *et al.* (2003). Final erfolgte der indirekte Vergleich von NPH Insulin zu Lixisenatid mit Hilfe der Studie GetGoal-S, die Lixisenatid mit Placebo vergleicht (indirekter Vergleich 3).

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Durchschnittliche Veränderung zur Baseline	SD	95 % KI	SE
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	- 0,9	3,1		0,2
	Exenatid	241 (241)	- 1,6	3,1		0,2
	Placebo vs. Exenatid		0,7		0,150; 1,250	
Apovian *et al.*, 2010	Exenatid	96 (33 [b])	- 5,2	9,2		1,6
	Placebo	98 (36 [b])	- 3,6	9,6		1,6
	Placebo vs. Exenatid		1,6		- 2,837; 6,037	
Meta-analyse 1	**Placebo vs. Exenatid**		**0,71**		**0,168; 1,260**	**0,28**
Davies *et al.*, 2009	Exenatid	116 (100)	- 2,73	3,1		0,31
	Insulin glargin	118 (104)	2,98	3,2		0,31
	Insulin glargin vs. Exenatid		5,71		4,850; 6,569	
Heine *et al.*, 2005	Exenatid	282 (275) [c]	- 2,3	k.A. [d]		k.A. [d, e]
	Insulin glargin	267 (260) [c]	1,8	k.A. [d]		k.A. [d, e]
	Insulin glargin vs. Exenatid		4,10		3,569; 4,631	
Meta-analyse 2	**Insulin glargin vs. Exenatid**		**4,87**		**3,292; 6,444**	**0,80**
Indirekter Vergleich 1	**Insulin glargine vs. Placebo**		**4,15**		**2,487; 5,822**	**0,85**
Russel-Jones *et al.*, 2009	Insulin glargin	232 (232)	1,6	5,0		0,33
	Placebo	114 (114)	- 0,42	4,2		0,39
	Insulin glargin vs. Placebo		2,02		0,953; 3,087	0,54
Meta-analyse 3	**Insulin glargin vs. Placebo**		**2,99**		**0,904; 5,070**	**1,06**

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Durchschnittliche Veränderung zur Baseline	SD	95 % KI	SE
Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	3,0	3,8		0,2
	NPH Insulin	389 (389)	2,8	3,9		0,2
	Insulin glargin vs. NPH Insulin		0,20		- 0,355; 0,755	0,28
Indirekter Vergleich 2	**NPH Insulin vs. Placebo**		**2,79**		**0,632; 4,942**	**1,10**
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	573 (554)	-1,76	4,5		0,2
	Placebo	286 (278)	-0,93	3,3		0,2
	Lixisenatid vs. Placebo		- 0,83		- 1,433; - 0,227	0,31
Indirekter Vergleich	**Lixisenatid vs. NPH Insulin**		**- 3,62**		**- 5,859; - 1,375**	**1,14**

[a] Zur besseren Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

[b] Die ausgewertete Population bezieht sich hier auf die Subgruppe der Medikation mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Basistherapie. Die jeweiligen ITT-Populationen entsprechen nach Randomisierung der Zuordnung Exenatid bzw. Placebo unabhängig von der weiteren Basistherapie.

[c] Für die fehlenden Werte zu Standardfehler, Standardabweichung und post Baselinewerten wurden die Autoren der Publikationen angeschrieben. Die Anfragen blieben jedoch ohne Antworten.

[d] Für die Durchführung von Metaanalyse und indirekten Vergleich wurden die fehlenden Werte der Studie Heine *et al.* (2005) durch die Standardabweichung (SD) aus der Studie Davies *et al.* (2009) wegen der Vergleichbarkeit der beiden Studieninterventionen und Studiendesigns ersetzt.

Der indirekte Vergleich zum Endpunkt Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) zeigt einen signifikanten Vorteil von Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff gegenüber NPH Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff. Unter der Therapie mit Lixisenatid in Kombination mit der eben genannten Basistherapie erfolgt eine Reduktion des Körpergewichts im Studienzeitraum von 24 Wochen. Der mittlere Unterschied in der Gewichtsveränderung lag bei 3,62 kg (95 % Konfidenzintervall - 5,855; - 1,379) gegenüber NPH Insulin.

Die jeweiligen Metaanalysen wurden auf vorliegende Heterogenität (Homogenität) geprüft.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Kendall *et al.*, 2005; Apovian *et al.*, 2010) zeigen eine Homogenität der beiden Studien ($Q = 0,16$; $p = 0,6932$; $I^2 = 0$ %).

Der Heterogenitätstest für die Metaanalyse 2 zeigte Heterogenität der Studien Heine *et al.* (2005) und Davies *et al.* (2009) ($Q = 9,76$; $p = 0,0018$; $I^2 = 89,8$ %). Auch hier sei auf die

Methoden des IQWiG verwiesen, die nicht ausdrücklich eine metaanalytische Zusammenfassung unter solchen Bedingungen ausschließen. Da die Ergebnisse beider Studien deutlich gleichgerichtet erscheinen, wurde die Metaanalyse trotz der Heterogenität auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Auch der Heterogenitätstest für die Metaanalyse 3 zeigte Heterogenität ($Q = 4{,}464$; $p = 0{,}035$; $I^2 = 77{,}60$ %). Aber auch hier sind die Effekte deutlich gleichgerichtet (4,15 kg und 2,02 kg jeweils für Glargine vs. Placebo, so dass der indirekte Vergleich und der direkte Vergleich (Riddle Studie) metaanalytisch (auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten) zusammengefasst wurde.

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.6.3.3 Bestätigte symptomatische Hypoglykämien – 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 0.

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

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisentaid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff	Exenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Insulin glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff	NPH Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff
1	GetGoal-S NCT00713830	•	•			
1	Russel-Jones *et al.*, 2009		•		•	
1	Kendall *et al.*, 2005		•	•		
1	Davies *et al.*, 2009			•	•	
1	Riddle *et al.*, 2003				•	•

Für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 3 der zu untersuchenden Therapie Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff ergab die Studiensuche ein Netzwerk aus 7 Studien (vgl. Tabelle 4-127). Für den Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien wurden aber nur in 5 dieser Studien Daten adäquat erhoben, so dass das Ergebnis des indirekten Vergleich auf den in Tabelle 4-142 aufgelisteten Studien beruht.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

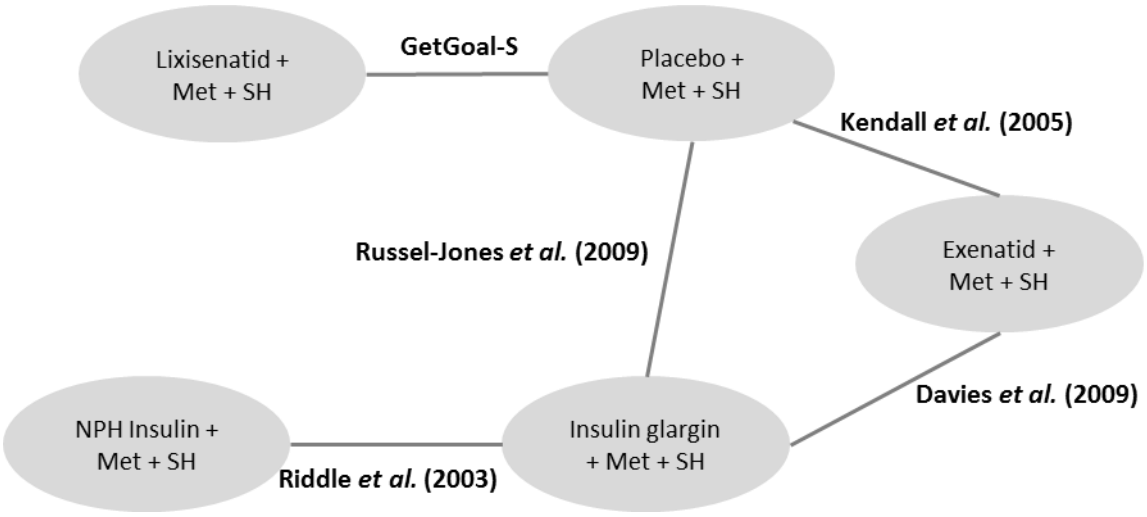

Abbildung 4-18: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
GetGoal-S NCT00713830	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren (z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich hierzu war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Registration einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasma¬glukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien berichtet. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)
Russel-Jones *et al.*, 2009	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren hypoglykämische Episoden mit typischen Symptomen und einem Plasmaglukosewert <3.1 mmol/l (entspricht < 56 mg/dl). Episoden, welche einer medizinischen Betreuung bedurften, wurden als schwere Hypoglykämien klassifiziert.
Kendall *et al.*, 2005	Die Ausprägung von Hypoglykämien wurde abgestuft in leicht/mäßig oder schwerwiegend. Für die Definition leichte bzw. mäßige Hypoglykämien mussten die Betroffenen typische Symptome berichten sowie einen Plasmaglukosewert von < 3.33 mmol/l (entspricht < 60 mg/dl) aufweisen. Für schwerwiegende Hypoglykämien mussten Episoden vorliegen, die einer Behandlung bedurften, inklusive einer intravenösen Glukosegabe oder intramuskulärer Glukagongabe.

Davies *et al.*, 2009	Hypoglykämische Episoden wurden verzeichnet und definiert als Ereignisse in welchen der Patient hypoglykämieassoziierte Zeichen oder Symptome wahrnahm oder einen Blutglukosewert von < 3.4 mmol/l (<60 mg/dl) aufwies, wobei egal war, ob dieser Wert mit Zeichen, Symptomen oder einer Behandlung einherging. Schwere Hypoglykämien waren definiert als ein Ereignis mit hypoglykämieassoziierten Symptomen in welchen der Patient die Hilfe einer weiteren Person bedurfte und einen Plasmaglukosewert < 2.8 mmol/l (50 mg/dl) aufzeigte und / oder eine sofortige Gabe von oralen Kohlenhydraten, Glukagon oder intravenöse Gabe von Glukose notwendig war und / oder der Patient komatös war.
Riddle *et al.*, 2003	Der primäre Endpunkt war der Anteil Patienten die einen HbA1c von ≤ 7,0 % ohne eine einzige symptomatische nächtliche Hypoglykämie bestätigt durch einen Plasmaglukosewert von ≤ 72 mg/dl (4 mmol/l) oder schweren Hypoglykämien erreichten. Schwerwiegende Hypoglykämien waren definiert als hypoglykämiespezifische Symptome bei denen der Patient der Hilfe einer weiteren Person bedurfte und die mit einem Plasmaglukosewert < 56 mg/dl (3.1 mmol/l) einhergingen oder einer sofortigen oralen Gabe von Glukose oder Glukagon bedurften.

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

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

Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte symptomatische Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Russel-Jones *et al.*, 2009	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Kendall *et al.*, 2005	niedrig	unklar	ja	nein	nein	niedrig
Davies *et al.*, 2009	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Riddle *et al.*, 2003	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-130 aufgeführt, besteht für die Studien Russel-Jones *et al.* (2009), Davies *et al.* (2009) und Riddle *et al.* (2003) ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene, die hauptsächlich aus der Unmöglichkeit der Verblindung der Studienmedikation resultiert. Da in den jeweiligen Publikationen auch keine Informationen vorliegen, ob die jeweiligen Endpunkterheber bzw. Endpunktbewerter verblindet waren, bleibt auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential für diese Studien bestehen. Für die Studien GetGoal-S (NCT00713830) und Kendall *et al.* (2005) zeigen sich auch auf Endpunktebene keine Punkte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential indizieren. Somit gilt für diese beiden Studien ein niedriges Verzerrungspotential für den hier zu analysierenden Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien.

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

Tabelle 4-145: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm*	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit Hypoglykämien	OR	95% KI	ln (OR)	SE [ln (OR)]
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	573 (574)	70	1,51	0,928; 2,458	0,41	0,25
	Placebo	286 (285)	24				
Russel-Jones *et al.*, 2009	Insulin glargin	232 (232)	67	2,03	1,150; 3,585	0,71	0,29
	Placebo	114 (114)	19				
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	31	0,37	0,233; 0,596	- 0,99	0,24
	Exenatid	241 (241)	67				
Davies *et al.*, 2009	Insulin glargin	116 (116)	42	1,24	0,722; 2,138	0,22	0,28
	Exenatid	118 (118)	37				
Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	168	0,75	0,563; 0,998	- 0,29	0,15
	NPH Insulin	389 (389)	206				

* Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

Insgesamt lassen sich zwei Aussagen treffen: Alle Therapieregime, die aus einer Kombination aus 3 antihyperglykämischen Arzneimitteln bestehen, sind im Vergleich zu Placebo in Kombination mit 2 weiteren oralen Antidiabetika mit einem deutlich erhöhten Hypoglykämierisiko behaftet. Im Falle von Insulin glargin und Exenatid ist dieser Effekt auf

Studienebene signifikant (Kendall *et al.*, 2005; Russel-Jones *et al.*, 2009). Im Falle von Lixisenatid treten Hypoglykämien nicht signifikant erhöht gegenüber Placebo auf (GetGoal-S). Zum anderen ist das Auftreten von Hypoglykämien unter NPH Insulin signifikant erhöht gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin (Riddle *et al.*, 2003).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich (siehe Abbildung 4-18) wurde wie folgt beschrieben durchgeführt. Zuerst wurde der indirekte Vergleich von Insulin glargin (Davies *et al.*, 2009) zu Placebo (Kendall *et al.*, 2005) über den Brückenkomparator Exenatide berechnet (indirekter Vergleich 1). Anschließend wurde dieser metaanalytisch zusammengefasst mit dem Ergebnis des direkten Vergleichs aus der Studie Russel-Jones *et al.*, 2009 (Metaanalyse 1). Nachgeschaltet erfolgte der indirekte Vergleich 2 von NPH Insulin zu Placebo mit Hilfe der Studie Riddle *et al.*, 2003, die direkt Glargin mit NPH vergleicht. Final erfolgte der indirekte Vergleich von NPH Insulin zu Lixisenatid mit Hilfe der Studie GetGoal-S, die Lixisenatid mit Placebo vergleicht (Indirekter Vergleich 3).

Tabelle 4-146: Ergebnisse für bestätigte symptomatische Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm*	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit Hypoglykämien	OR	95% KI	ln (OR)	SE [ln (OR)]
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	31	0,37	0,233; 0,596	- 0,99	0,24
	Exenatid	241 (241)	67				
Davies *et al.*, 2009	Insulin glargin	116 (116)	42	1,24	0,722; 2,138	0,22	0,28
	Exenatid	118 (118)	37				
Indirekter Vergleich 1	**Insulin glargin vs. Placebo**			**3,33**	**1,626; 6,836**	**1,20**	**0,37**
Russel-	Insulin glargin	232 (232)	67	2,03	1,150; 3,585	0,71	0,29

Jones *et al.*, 2009	Placebo	114 (114)	19				
Meta-analyse 1	**Insulin glargin vs. Placebo**			**2,47**	**1,537; 3,980**	**0,91**	**0,24**
Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	168	0,75	0,563; 0,998	- 0,29	0,15
	NPH Insulin	389 (389)	206				
Indirekter Vergleich 2	**NPH Insulin vs. Placebo**			**3,30**	**1,893; 5,746**	**1,19**	**0,28**
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	574 (574)	70	1,51	0,928; 2,458	0,41	0,25
	Placebo	285 (285)	24				
Indirekter Vergleich	**Lixisenatid vs. NPH Insulin**			**0,46**	**0,219; 0,958**	**- 0,78**	**0,38**

* Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

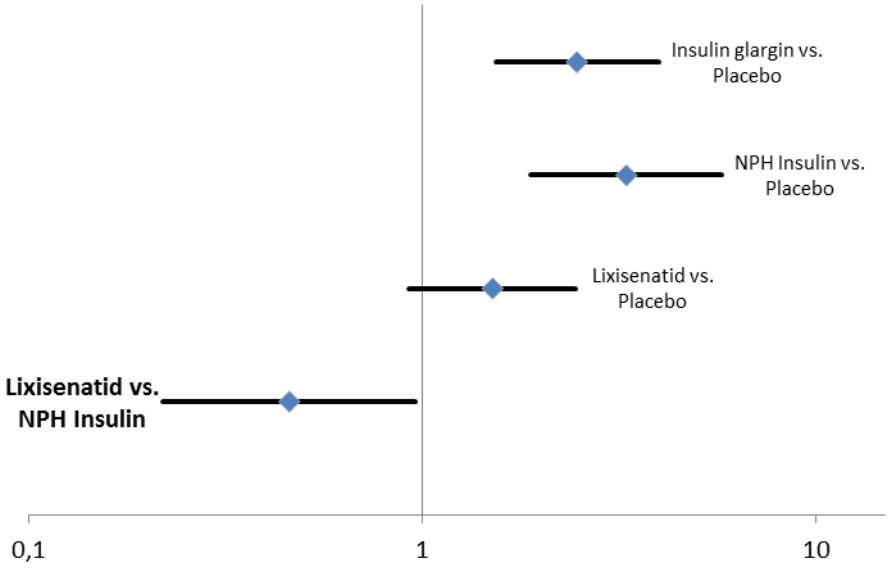

Abbildung 4-19: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Der indirekte Vergleich zum Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien zeigt einen signifikanten deutlichen Vorteil zu Gunsten der Therapie von Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff gegenüber NPH Insulin angezeigt durch ein OR von 0,46 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,219; 0,958 (vgl. Abbildung 4-19).

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 wurden auf Heterogenität geprüft. Der Test zeigte mit einem Q von 1,126, I^2 von 11,81 % und einem p-Wert von 0,289 Homogenität, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse legitim war.

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.6.3.4 Hypoglykämien (jedwede) – 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.

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

Für den indirekten Vergleich des folgenden Abschnitts zu Hypoglykämien (jedwede) wurden sowohl bestätigte oder symptomatische als auch schwere Hypoglykämien in Abhängigkeit der Definition in den jeweiligen Publikationen in ihrer Gesamtheit ausgewertet.

Tabelle 4-147: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Hypoglykämien (jedwede)herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisentaid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff	Exenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Insulin glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff	NPH Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff
1	GetGoal-S NCT00713830	•	•			
1	Russel-Jones *et al.*, 2009		•		•	
1	Kendall *et al.*, 2005		•	•		
1	Davies *et al.*, 2009			•	•	
1	Riddle *et al.*, 2003				•	•

Für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 3 der zu untersuchenden Therapie Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff ergab die Studiensuche ein Netzwerk aus 7 Studien (vgl. Tabelle 4-127). Für den Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien wurden aber nur in 5 dieser Studien Daten adäquat erhoben, so dass das Ergebnis des indirekten Vergleich auf den in Tabelle 4-142 aufgelisteten Studien beruht.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

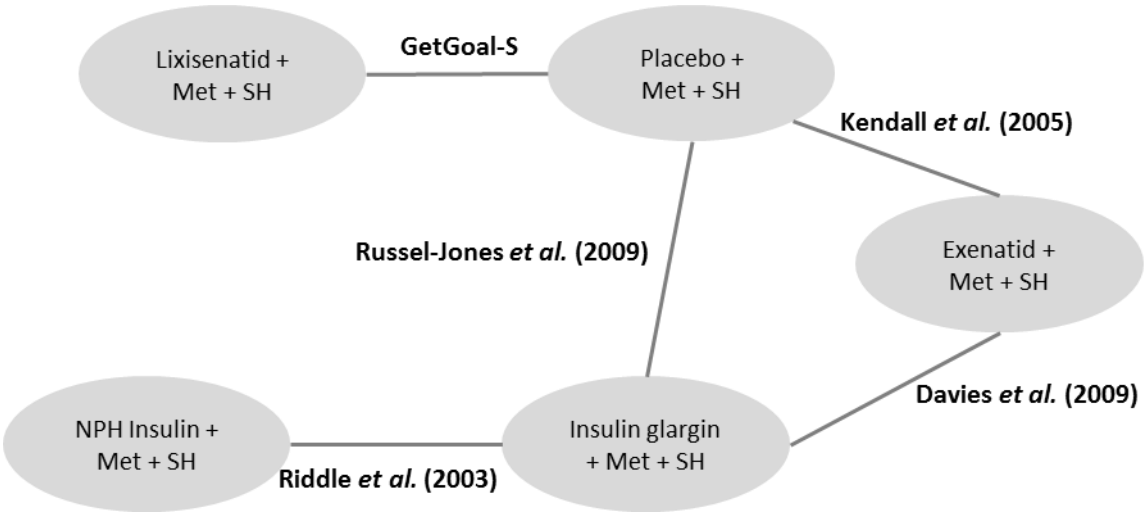

Abbildung 4-20: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Hypoglykämien (jedwede)

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

Tabelle 4-148: Operationalisierung von Hypoglykämien (jedwede)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-S NCT00713830	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren (z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich hierzu war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Registration einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasma¬glukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien berichtet. Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte. Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale auftreten: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse auch

	erfüllten. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)
Russel-Jones *et al.*, 2009	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren hypoglykämische Episoden mit typischen Symptomen und einem Plasmaglukosewert <3.1 mmol/l (entspricht < 56 mg/dl). Episoden, welche einer medizinischen Betreuung bedurften, wurden als schwere Hypoglykämien klassifiziert.
Kendall *et al.*, 2005	Die Ausprägung von Hypoglykämien wurde abgestuft in leicht/mäßig oder schwerwiegend. Für die Definition leichte bzw. mäßige Hypoglykämien mussten die Betroffenen typische Symptome berichten sowie einen Plasmaglukosewert von < 3.33 mmol/l (entspricht < 60 mg/dl) aufweisen. Für schwerwiegende Hypoglykämien mussten Episoden vorliegen, die einer Behandlung bedurften, inklusive einer intravenösen Glukosegabe oder intramuskulärer Glukagongabe.
Davies *et al.*, 2009	Hypoglykämische Episoden wurden verzeichnet und definiert als Ereignisse in welchen der Patient hypoglykämieassoziierte Zeichen oder Symptome wahrnahm oder einen Blutglukosewert von < 3.4 mmol/l (<60 mg/dl) aufwies, wobei egal war, ob dieser Wert mit Zeichen, Symptomen oder einer Behandlung einherging. Schwere Hypoglykämien waren definiert als ein Ereignis mit hypoglykämieassoziierten Symptomen in welchen der Patient die Hilfe einer weiteren Person bedurfte und einen Plasmaglukosewert < 2.8 mmol/l (50 mg/dl) aufzeigte und / oder eine sofortige Gabe von oralen Kohlenhydraten, Glukagon oder intravenöse Gabe von Glukose notwendig war und / oder der Patient komatös war.
Riddle *et al.*, 2003	Schwerwiegende Hypoglykämien waren definiert als hypoglykämiespezifische Symptome bei denen der Patient der Hilfe einer weiteren Person bedurfte und die mit einem Plasmaglukosewert < 56 mg/dl (3.1 mmol/l) einhergingen oder einer sofortigen oralen Gabe von Glukose oder Glukagon bedurften.

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

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

Tabelle 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (jedwede) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Russel-Jones *et*	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch

al., 2009						
Kendall *et al.*, 2005	niedrig	unklar	ja	nein	nein	niedrig
Davies *et al.*, 2009	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Riddle *et al.*, 2003	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-130 aufgeführt, besteht für die Studien Russel-Jones *et al.* (2009), Davies *et al.* (2009) und Riddle *et al.* (2003) ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene, die hauptsächlich aus der Nichtverblindung der Studienmedikation resultiert. Da in den jeweiligen Publikationen auch keine Informationen vorliegen, ob die jeweiligen Endpunkterheber bzw. Endpunktbewerter verblindet waren, bleibt auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential für diese Studien bestehen. Für die Studien GetGoal-S (NCT00713830) und Kendall *et al.* (2005) zeigen sich auch auf Endpunktebene keine Punkte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential indizieren. Somit gilt für diese beiden Studien ein niedriges Verzerrungspotential für den hier zu analysierenden Endpunkt Hypoglykämie (jedwede).

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

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Hypoglykämien (jedwede) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienarm***	**ITT Population (Analysierte Safety Population)**	**Patienten mit Hypoglykämien**	**OR [a]**	**95% KI [a]**	**ln (OR) [a]**	**SE [a] [ln (OR)]**
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	573 (574)	88	1,29	0,928; 2,458	0,26	0,21
	Placebo	286 (285)	35				
Russel-Jones *et al.*, 2009	Insulin glargin	232 (232)	67	2,03	1,150; 3,585	0,71	0,29
	Placebo	114 (114)	19				
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	31	0,37	0,233; 0,596	- 0,99	0,24
	Exenatid	241 (241)	67				
Davies *et al.*, 2009	Insulin glargin	116 (116)	68	1,42	0,845; 2,374	0,35	0,26
	Exenatid	118 (118)	59				

Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	282	0,78	0,549; 1,107	- 0,25	0,18
	NPH Insulin	389 (389)	315				

* Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

[a] Eigene Berechnung

Eine zusammenfassende Aussage zu den einzelnen Ergebnissen zu Hypoglykämien (jedwede) gestaltet sich schwierig, da es sich in den Studien um unterschiedliche Medikationen handelt, die gegenübergestellt werden. Insgesamt lassen sich zwei Aussagen treffen: Alle Therapieregime einer Kombination aus 3 antihyperglykämischen Arzneimitteln sind im Vergleich zu Placebo in Kombination mit 2 weiteren oralen Antidiabetika mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein Auftreten von Hypoglykämien behaftet. Im Falle von Insulin glargin und Exenatid ist dieser Effekt auf Studienebene signifikant (Kendall *et al.*, 2005; Russel-Jones *et al.*, 2009). Nur im Falle von Lixisenatid treten Hypoglykämien nicht signifikant erhöht gegenüber Placebo auf (GetGoal-S). Zum anderen ist das Auftreten von Hypoglykämien unter NPH Insulin erhöht gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin (Riddle *et al.*, 2003), wenn auch nicht signifikant.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich (vgl. Abbildung 4-20) wurde wie folgend beschrieben durchgeführt. Zuerst wurde der indirekte Vergleich von Insulin glargin (Davies *et al.*, 2009) zu Placebo (Kendall *et al.*, 2005) über den Brückenkomparator Exenatide berechnet (indirekter Vergleich 1). Anschließend wurde dieser metaanalytisch zusammengefasst mit dem Ergebnis aus der Studie Russel-Jones *et al.*, 2009 (Metaanalyse 1).). Nachgeschaltet erfolgte der indirekte Vergleich 2 von NPH Insulin zu Placebo mit Hilfe der Studie Riddle *et al.*, 2003, die direkt Glargin mit NPH vergleicht. Final erfolgte der indirekte Vergleich von NPH Insulin zu Lixisenatid mit Hilfe der Studie GetGoal-S, die Lixisenatid mit Placebo vergleicht (Indirekter Vergleich 3).

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Hypoglykämien (jedwede) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm*	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit Hypoglykämien	OR	95% KI	ln (OR)	SE [ln (OR)]
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	31	0,37	0,233; 0,596	- 0,99	0,24
	Exenatid	241 (241)	67				
Davies *et al.*, 2009	Insulin glargin	116 (116)	68	1,42	0,845; 2,374	0,35	0,26
	Exenatid	118 (118)	59				
Indirekter Vergleich 1	**Insulin glargin vs. Placebo**			**3,80**	**1,890; 7,642**	**1,34**	**0,36**
Russel-Jones *et al.*, 2009	Insulin glargin	232 (232)	67	2,03	1,150; 3,585	0,71	0,29
	Placebo	114 (114)	19				
Meta-analyse 1	**Insulin glargin vs. Placebo**			**2,68**	**1,457; 4,945**	**0,99**	**0,31**
Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	282	0,78	0,549; 1,107	- 0,25	0,18
	NPH Insulin	389 (389)	315				
Indirekter Vergleich 2	**NPH Insulin vs. Placebo**			**3,44**	**1,703; 6,966**	**1,24**	**0,36**
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	573 (574)	88	1,29	0,928; 2,458	0,26	0,21
	Placebo	286 (285)	35				
Indirekter Vergleich	**Lixisenatid vs. NPH Insulin**			**0,38**	**0,165; 0,853**	**- 0,98**	**0,42**

* Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

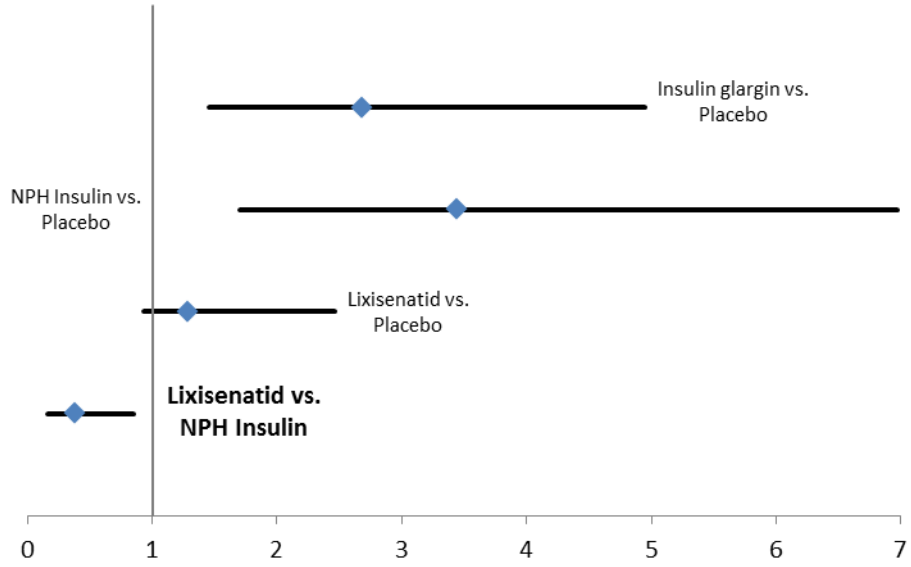

Abbildung 4-21: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Hypoglykämien (jedwede)

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien (jedwede) zeigt einen signifikanten großen Vorteil zu Gunsten der Therapie von Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff gegenüber NPH Insulin (OR 0,38, 95% KI 0,165; 0,853). Siehe dazu auch Abbildung 4-21.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine moderate Heterogenität der Ergebnisse (Q = 1,862; I^2 = 46,3 %; p = 0,172;). Diese Heterogenität besteht aber bei einer deutlichen Gleichrichtung der Ergebnisse.

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.

4.3.2.6.3.5 Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – 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.

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

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisentaid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff	Exenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Insulin glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff	NPH Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff
1	GetGoal-S NCT00713830	•	•			
1	Russel-Jones *et al.*, 2009		•		•	
2	Kendall *et al.*, 2005		•	•		
	Apovian *et al.*, 2010		•	•		
2	Davies *et al.*, 2009			•	•	
	Heine *et al.*, 2005			•	•	
1	Riddle *et al.*, 2003				•	•

Für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 3 der zu untersuchenden Therapie Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff ergab die Studiensuche ein Netzwerk aus 7 Studien (vgl. Tabelle 4-127). Für den Endpunkt Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse wurde in allen 7 dieser Studien Daten adäquat erhoben, so dass das Ergebnis des indirekten Vergleich auf allen in Tabelle 4-152 aufgelisteten Studien beruht.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

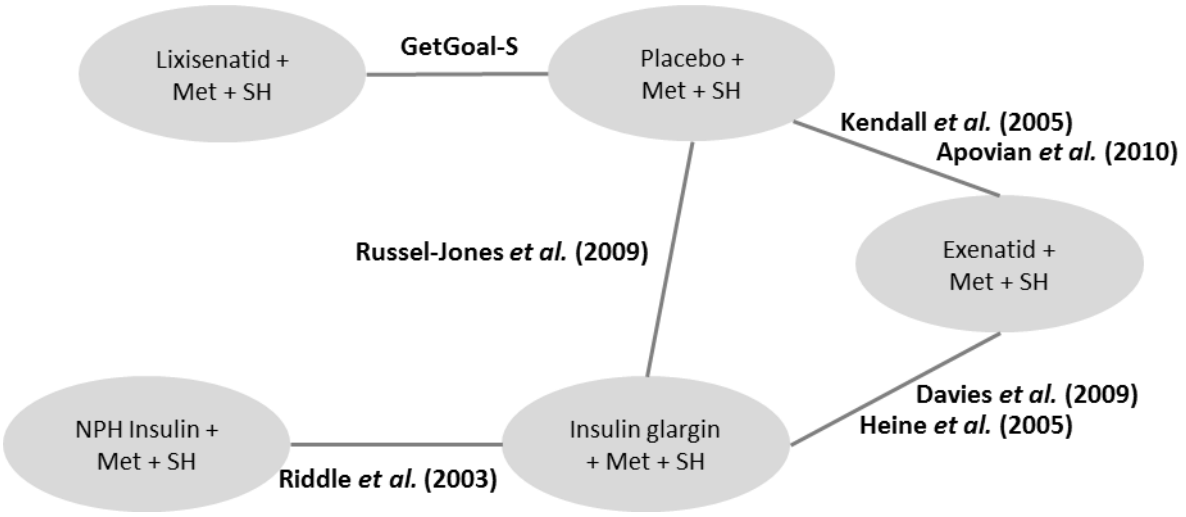

Abbildung 4-22: Netzwerk des indirekten Vergleiches Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

Tabelle 4-153: Operationalisierung von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
GetGoal-S NCT00713830	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bedurften. Jede Schwangerschaft wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schweren TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und

	preferred term (PT).
Russel-Jones *et al.*, 2009	Keine näheren Angaben in der Publikation.
Kendall *et al.*, 2005	Keine näheren Angaben in der Publikation.
Apovian *et al.*, 2010	Keine näheren Angaben in der Publikation.
Davies *et al.*, 2009	Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) wurden festgehalten und kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), Version 9.0.
Heine *et al.*, 2005	Unerwünschte Ereignisse, ausgenommen Hypoglykämien, wurden bei jeder Untersuchung anhand eines offenen Fragebogens erboben. Keine näheren Angaben in der Publikation.
Riddle *et al.*, 2003	Keine näheren Angaben in der Publikation.

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

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

Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
GetGoal-S NCT00713830	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Russel-Jones *et al.*, 2009	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Kendall *et al.*, 2005	niedrig	unklar	ja	nein	nein	niedrig
Apovian *et al.*, 2010	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Davies *et al.*, 2009	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Heine *et al.*, 2005	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Riddle *et al.*, 2003	hoch	ja	ja	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-130 aufgeführt, besteht für die Studien Russel-Jones *et al.* (2009), Davies *et al.* (2009), Heine *et al.* (2005) und Riddle *et al.* (2003) ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene, die hauptsächlich aus der Nichtverblindung der Studienmedikation resultiert. Da in den jeweiligen Publikationen auch keine Informationen vorliegen, ob die jeweiligen Endpunkterheber bzw. Endpunktbewerter verblindet waren, bleibt auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential für diese Studien bestehen. Für die Studien GetGoal-S (NCT00713830), Kendall *et al.* (2005) und Apovian *et al.* (2010) zeigen sich auch auf Endpunktebene keine Punkte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential indizieren. Somit gilt für diese Studien ein niedriges Verzerrungspotential für den hier zu analysierenden Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

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

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienarm***	**ITT Population (Analysierte Population)**	**Anzahl Patienten Studien-abbruch**	**OR [a]**	**95% KI [a]**	**ln (OR) [a]**	**SE [a] [ln (OR)]**
GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	573 (573)	48	2,27	1,162; 4,448	0,82	0,34
	Placebo	286 (286)	11				
Russel-Jones *et al.*, 2009	Insulin glargin	232 (232)	5	2,49	0,287; 21,559	0,91	1,10
	Placebo	114 (114)	1				
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	11	0,46	0,220; 0,979	- 0,77	0,38
	Exenatid	241 (241)	22				
Apovian *et al.*, 2010	Placebo	98 (98)	5	1,24	0,322; 4,751	0,21	0,69
	Exenatid	96 (96)	4				
Davies *et al.*, 2009	Insulin glargin	116 (116)	4	0,57	0,161; 1,989	- 0,57	0,64
	Exenatid	118 (118)	7				
Heine *et al.*, 2005	Insulin glargin	267 (267)	2	0,07	0,017; 0,303	- 2,64	0,74
	Exenatid	282 (282)	27				

Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	7	1,06	0,369; 3,055	0,06	0,54
	NPH Insulin	389 (389)	7				

* Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

[a] Eigene Berechnung

Zu beobachten ist, dass in den Studien GetGoal-S (Lixisenatid n = 48 (8,36%); Placebo n = 11 (3,86%)) und Kendall *et al.* (2005) (Exenatid n = 22 (9,13%); Placebo n = 11 (4,45%))) Studienabbrüche häufiger auftreten als in den anderen Studien des indirekten Vergleichs. Eine Ausnahme bildet hier der Arm Exenatide in der Studie Heine *et al.* (2005) (Exenatid n = 27 (9,57%)) Patienten die Therapie abbrachen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich nach dem Schema (Abbildung 4-22) wurde wie folgend beschrieben durchgeführt. Zuerst wurden die Studien Kendall *et al.* (2005) und Apovian *et al.* (2010) (Metaanalyse 1) sowie Davies *et al.* (2009) und Heine *et al.* (2005) (Metaanalyse 2) metaanalytisch zusammengefasst. Beide Metaanalysen flossen in den indirekten Vergleich von Insulin glargin zu Placebo über den Brückenkomparator Exenatide ein (indirekter Vergleich 1). Das Ergebnis dieses indirekten Vergleichs wurde anschließend metaanalytisch zusammengefasst mit dem Ergebnis aus der Studie Russel-Jones *et al.* (2009) (Metaanalyse 3). Nachgeschaltet erfolgte der indirekte Vergleich 2 von NPH Insulin zu Placebo mit Hilfe der Studie Riddle *et al.*, 2003, die direkt Glargin mit NPH vergleicht. Final erfolgte der indirekte Vergleich von NPH Insulin zu Lixisenatid mit Hilfe der Studie GetGoal-S, die Lixisenatid mit Placebo vergleicht (Indirekter Vergleich 3).

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm*	ITT Population (Analysierte Safety Population)	Patienten mit Studien-abbruch	OR	95% KI	ln (OR)	SE [ln (OR)]
Kendall *et al.*, 2005	Placebo	247 (247)	11	0,46	0,220; 0,979	- 0,77	0,38
	Exenatid	241 (241)	22				
Apovian *et al.*, 2010	Placebo	98 (98)	5	1,24	0,322; 4,751	0,21	0,69
	Exenatid	96 (96)	4				
Meta-analyse 1	**Placebo vs. Exenatid**			**0,64**	**0,260; 1,583**	**- 0,44**	**0,46**
Davies *et al.*, 2009	Insulin glargin	116 (116)	4	0,57	0,161; 1,989	- 0,57	0,64
	Exenatid	118 (118)	7				
Heine *et al.*, 2005	Insulin glargin	267 (267)	2	0,07	0,017; 0,303	- 2,64	0,74
	Exenatid	282 (282)	27				
Meta-analyse 2	**Insulin glargine vs. Exenatid**			**0,21**	**0,027; 1,518**	**- 1,57**	**1,03**
Indirekter Vergleich 1	**Insulin glargine vs. Placebo**			**0,32**	**1,893; 5,746**	**- 1,13**	**1,13**
Russel-Jones *et al.*, 2009	Insulin glargin	232 (232)	5	2,49	0,287; 21,559	0,91	1,10
	Placebo	114 (114)	1				
Meta-analyse 3	**Insulin glargine vs. Placebo**			**0,91**	**0,124; 6,740**	**- 0,09**	**1,02**
Riddle *et al.*, 2003	Insulin glargin	367 (367)	7	1,06	0,369; 3,055	0,06	0,54
	NPH Insulin	389 (389)	7				
Indirekter Vergleich 2	**NPH Insulin vs. Placebo**			**0,86**	**0,090; 8,259**	**- 0,15**	**1,15**

GetGoal-S NCT00713830	Lixisenatid	573 (573)	48	1,51	0,928; 2,458	0,41	0,25
	Placebo	286 (286)	11				
Indirekter Vergleich				**2,64**	**0,250; 27,956**	**0,97**	**1,20**

* Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-128 verwiesen.

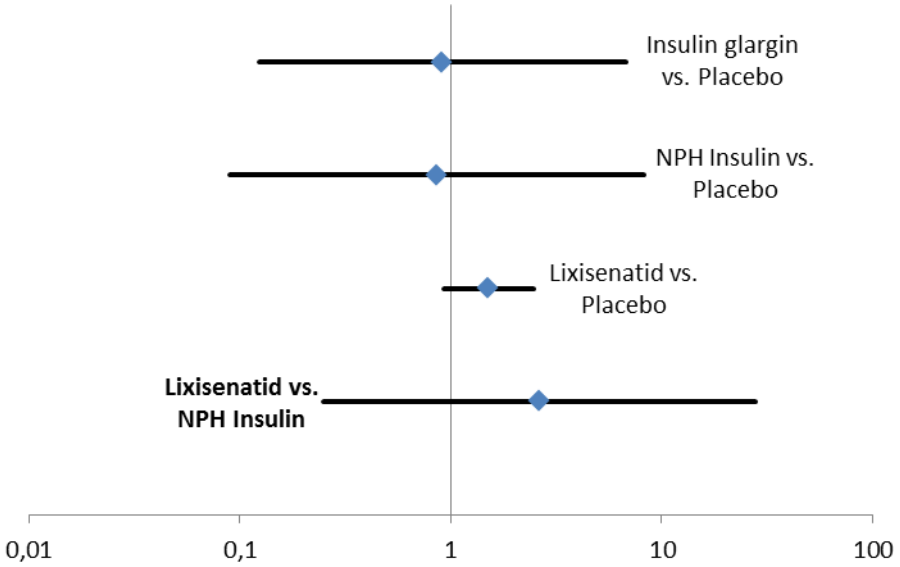

Abbildung 4-23: Ergebnis des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der indirekte Vergleich zum Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt einen nicht signifikanten Nachteil der Therapie von Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff gegenüber NPH Insulin (OR 2,64; 95% KI 0,250; 27,956). Wegen der großen Breite des 95% Konfidenzintervalls scheint dies aber mehr zufällig zu sein. Siehe dazu auch Abbildung 4-23.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 wurden auf Heterogenität geprüft. Der Test zeigte mit $Q = 1,56$, $I^2 = 35,8\%$ und $p = 0,212$ Homogenität, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse legitim war.

Der Heterogenitätstest für die Metaanalyse 2 zeigte eine Heterogenität der Studien Heine *et al.* (2005) und Davies *et al.* (2009) (Q = 4,5; I^2 = 77,8 %; p = 0,034). Die Effekte sind aber gleichgerichtet.

Der Heterogenitätstest für die Metaanalyse 3 zeigte eine grenzwertige Heterogenität (Q = 1,67; I^2 = 40,0%; p = 0,197).

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.

4.3.2.6.3.6 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 4.3.1.3.14.

Für den in diesem Abschnitt dargestellten indirekten Vergleich wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da entsprechende Daten z.B. zu Geschlecht oder Krankheitsschwere in den Publikationen nicht vorlagen.

4.3.2.7 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 4 (Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin)

4.3.2.7.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 4

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

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

4.3.2.7.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-157: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 3 abgeschlossen				
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin Sitagliptin und Metformin
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone Placebo und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Pioglitazon und ggf. Metformin Placebo und Pioglitazon und ggf. Metformin
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Exenatide und Metformin
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	nein	abgeschlossen	52 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 24 Wochen)	Lixisenatid (1-Schritt vs. 2-Schritt-Titration)
Phase 3 nicht abgeschlossen				
EFC11319 ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	nein	rekrutierend	176 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC12382 NCT01632163	nein	rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	nein	rekrutierend	26 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Insulin glulisin und Insulin glargin und ggf. Metformin
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 2				
ACT6011	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid und Metformin Lixisenatid und Sulfonylharnstoff Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff
DRI6012 NCT00299871	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
PDY6797	ja	abgeschlossen	5 und 6 Wochen	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	ja	abgeschlossen	1 Monat	Lixisenatid und Metformin Liraglutid und Metformin
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Insulin glargin / Lixisenatid Fixkombination Insulin glargin und Metformin
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid zur Hauptmahlzeit Lixisenatid zum Frühstück
PDY12625 NCT01596504 2012-000027-40	nein	rekrutierend	8 Wochen.	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Liraglutid und Insulin glargin und ggf. Metformin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-157 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Auflistung in Tabelle 4-157 entspricht dem Stand 13.03.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-157 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung im indirekten Vergleich herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-158: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	Studie von Lixisenatid in Kombination mit Pioglitazon, welches in Deutschland einem Verordnungsausschluß unterliegt.
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	Studienabschluss voraussichtlich im Mai 2014, kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom. [Rekrutierungsstatus: 5367/9000 gescreened, 4114/5964 randomisiert].
EFC12382 NCT01632163	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase und ist voraussichtlich im März 2015 abgeschlossen.
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
ACT6011	Studiendauer mit 4 Wochen zu gering
DRI6012 NCT00299871	Studie zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmal täglicher und zweimal täglicher Gabe. Studiendauer mit 13 Wochen zu gering.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PDY 6797	Studie mit patientenindividueller Dosisanpassung von Lixisenatid mit einer Gabe QD oder BID. Diese Applikationsform entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung besteht für eine 1-mal tägliche Gabe von Lixisenatid.
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	Phase-2-Studie ohne Bericht zu patientenrelevanten Endpunkten. Studiendauer mit 1 Monat zu gering.
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
PDY12625 NCT01596504	Studie ohne *a priori* festgelegte und nutzenbewertungsrelevante Endpunkterhebung. Studie befindet sich momentan in der Rekruitierungsphase und ist voraussichtlich im Februar 2013 abgeschlossen.

Tabelle 4-158 zeigt alle Studien des pU, die insgesamt von der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Die folgende Tabelle 4-159 beinhaltet zusätzlich die Studien, die nicht für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 4 (Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin) berücksichtigt wurden. Bei der Begründung der Nichtberücksichtigung der Studie ist bei Zutreffen mehrerer Ausschlussgründe lediglich der Hauptgrund aufgeführt.

Tabelle 4-159: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22EFC6019	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Nach Ausschluss aller in Tabelle 4-159 aufgeführten Studien des pU verbleibt keine Studie für einen indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ICT [3-mal Normalinsulin + 1 bis 2-mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)].

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

4.3.2.8 Indirekter Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 5 (Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und Metformin)

4.3.2.8.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebiets 5

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

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

4.3.2.8.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-160: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 3 abgeschlossen				
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin Sitagliptin und Metformin
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone Placebo und Insulin glargin und Metformin und ggf. Glitazone
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Basalinsulin und ggf. Sulfonylharnstoff
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Pioglitazon und ggf. Metformin Placebo und Pioglitazon und ggf. Metformin
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	ja	abgeschlossen	24 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 52 Wochen)	Lixisenatid und Metformin Exenatide und Metformin
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff Placebo und Metformin und ggf. Sulfonylharnstoff
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	nein	abgeschlossen	52 Wochen (± variable Verlängerung ≥ 24 Wochen)	Lixisenatid (1-Schritt vs. 2-Schritt-Titration)
Phase 3 nicht abgeschlossen				
EFC11319 ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	nein	rekrutierend	176 Wochen	Lixisenatid Placebo
EFC12382 NCT01632163	nein	rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	nein	rekrutierend	26 Wochen	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Insulin glulisin und Insulin glargin und ggf. Metformin
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 2				
ACT6011	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid und Metformin Lixisenatid und Sulfonylharnstoff Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff
DRI6012 NCT00299871	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Lixisenatid und Metformin Placebo und Metformin
PDY6797	ja	abgeschlossen	5 und 6 Wochen	Lixisenatid und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin Placebo und Sulfonylharnstoff und ggf. Metformin
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	ja	abgeschlossen	1 Monat	Lixisenatid und Metformin Liraglutid und Metformin
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Insulin glargin / Lixisenatid Fixkombination Insulin glargin und Metformin
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	nein	aktiv, noch nicht rekrutierend	24 Wochen	Lixisenatid zur Hauptmahlzeit Lixisenatid zum Frühstück
PDY12625 NCT01596504 2012-000027-40	nein	rekrutierend	8 Wochen.	Lixisenatid und Insulin glargin und ggf. Metformin Liraglutid und Insulin glargin und ggf. Metformin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-160 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Auflistung in Tabelle 4-160 entspricht dem Stand 13.03.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-160 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
EFC10887 GetGoal-L-Asia NCT00866658	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
EFC6017 GetGoal-P NCT00763815 2007-005884-92	Studie von Lixisenatid in Kombination mit Pioglitazon, welches in Deutschland einem Verordnungsausschluß unterliegt.
EFC6018 GetGoal-Mono NCT00688701 2007-005887-29	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
EFC11321 GetGoal-M-Asia NCT01169779	Asiatische Patientenpopulation mit zu geringer Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund stark abweichender Patientencharakteristika.
LTS 10888 GetGoal-Mono-Japan NCT00905255	Studie zur in Deutschland nicht zugelassenen Monotherapie mit Lixisenatid.
ELIXA NCT01147250 2009-012852-26	Studienabschluss voraussichtlich im Mai 2014, kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom. [Rekrutierungsstatus: 5367/9000 gescreened, 4114/5964 randomisiert].
EFC12382 NCT01632163	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase und ist voraussichtlich im März 2015 abgeschlossen.
EFC12626 GetGoal-Duo2 NCT01768559	Studie befindet sich momentan in der Rekrutierungsphase
EFC12703 GetGoal-O NCT01798706	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
ACT6011	Studiendauer mit 4 Wochen zu gering
DRI6012 NCT00299871	Studie zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmal täglicher und zweimal täglicher Gabe. Studiendauer mit 13 Wochen zu gering.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PDY 6797	Studie mit patientenindividueller Dosisanpassung von Lixisenatid mit einer Gabe QD oder BID. Diese Applikationsform entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung besteht für eine 1-mal tägliche Gabe von Lixisenatid.
PDY10931 NCT01175473 2009-017666-23	Phase-2-Studie ohne Bericht zu patientenrelevanten Endpunkten. Studiendauer mit 1 Monat zu gering.
ACT12374 NCT01476475 2001-002090-36	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
EFC12261 NCT01517412 2011-002416-85	Studie ist aktiv, befindet sich momentan noch nicht in der Rekrutierungsphase
PDY12625 NCT01596504	Studie ohne *a priori* festgelegte und nutzenbewertungsrelevante Endpunkterhebung. Studie befindet sich momentan in der Rekruitierungsphase und ist voraussichtlich im Februar 2013 abgeschlossen.

Tabelle 4-161 zeigt alle Studien des pU, die insgesamt von der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Die folgende Tabelle 4-162 beinhaltet zusätzlich die Studien, die nicht für den indirekten Vergleich zum Teilanwendungsgebiet 5 (Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und Metformin) berücksichtigt wurden. Bei der Begründung der Nichtberücksichtigung der Studie ist bei Zutreffen mehrerer Ausschlussgründe lediglich der Hauptgrund aufgeführt.

Tabelle 4-162: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Zusatz-nutzen¬bewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Patientenpopulation. [a]
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EFC6015 GetGoal-S NCT00713830 2007-005881-11	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC10780 NCT00976937 2008-007334-22	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
EFC6019 GetGoal-X NCT00707031 2007-005883-28	Für den indirekten Vergleich nicht relevante Intervention
[a] nähere Erklärung siehe Text unter dieser Tabelle.	

Die Studie GetGoal-Duo1 eignet sich, obwohl sie die entsprechende Studienmedikation von Lixisenatid und Basalinsulin und Metformin aufweist, nicht für die Verwendung im hier präsentierten indirekten Vergleich. Das Studiendesign sah den Einschluss von Patienten vor, die primär mit einer Metformintherapie keine adäquate Blutzuckereinstellung erreichten. Zu Metformin konnte die Therapie zusätzlich auch Sulfonylharnstoff und Thiazolidinedione beinhalten. Eine solche Kombinationstherapie von Metformin und Thiazolidinedione lag aber nur bei einer Minderheit der eingeschlossenen Patienten (11,0 %) vor. Damit handelt es sich bei der Patientenpopulation hauptsächlich um Therapieversager einer OAD-Monotherapie. Dies entspricht nicht der Definition des Teilanwendungsgebietes 5, das ein Versagen einer Therapie mit Basalinsulin voraussetzt [1]. Während der 12-wöchigen Run-in-Phase wurde auf Basalinsulin umgestellt und die Dosis in Abhängigkeit des selbstgemessenen Plasmaglukose-profils für mindestens 8 Wochen eskaliert. Patienten mit einem HbA1c-Wert zu Untersuchung 12 (Woche 11 des Run-in) von ≥ 7 % und ≤ 9 % wurden randomisiert. Damit bestand eine BOT mit einer stabilen Dosierung maximal 3 Wochen bis zum Start der Studienmedikation. Eine Therapieeskalation in Folge unzureichender Blutzuckereinstellung ist nach den deutschen Leitlinien aber erst nach 3 – 6 Monaten vorgesehen [26, 27]. Somit wurde die Studie GetGoal-Duo1 aus der Zusatznutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet 5 aufgrund einer nicht relevanten Patientenpopulation ausgeschlossen.

Nach Ausschluss aller in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-162 aufgeführten Studien des pU verbleibt lediglich die Studie GetGoal-L (NCT00715624) als Studie für einen indirekten Vergleich zur Basal-Bolus Therapie. Einzig GetGoal-L weist eine Studienpopulation randomisierter Patienten mit einem Therapieversagen von Basalinsulin der Medikation Lixisenatid und Metformin und Sulfonylharnstoff auf.

4.3.2.8.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

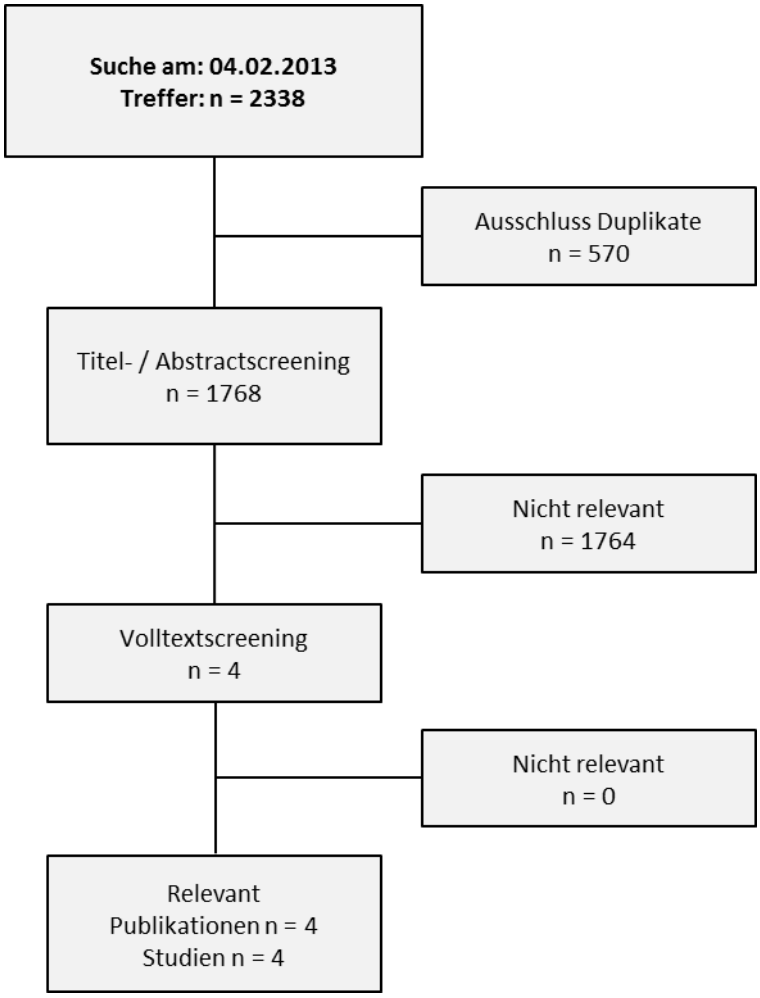

Abbildung 4-24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

4.3.2.8.1.3 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 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-163: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
EFC6016 GetGoal-L NCT00715624 2007-005886-36	clinicaltrials.gov ICTRP	ja	nein
Robbins *et al.*, 2007	clinicaltrials.gov	nein	ja
Lingthelm *et al.*, 2011	clinicaltrials.gov	nein	ja
Rosenstock *et al.*, 2008	clinicaltrials.gov	nein	ja
Fritsche *et al.*, 2010	clinicaltrials.gov	nein	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.8.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für den indirekten Vergleich Teilanwendungsgebiet 5

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 0 auf.

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

Tabelle 4-164: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
GetGoal-L NCT00715624	ja	ja	nein	ja [11]	ja [6]	nein
aktivkontrolliert						
Robbins *et al.*, 2007	nein	nein	ja	nein	ja [38]	ja [39]
Lingthelm *et al.*, 2011	nein	nein	ja	nein	ja [40]	ja [41]
Rosenstock *et al.*, 2008	nein	nein	ja	nein	ja [42]	ja [43]
Fritsche *et al.*, 2010	nein	ja	nein	nein	ja [44]	ja [45]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

4.3.2.8.2 Charakteristika der Studien für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 5

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

4.3.2.8.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-165: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 5

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** [a]
GetGoal-L NCT00715624	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit nicht ausreichender Kontrolle unter Basalinsulin einer stabilen Dosierung (± 20 %) von mindestens 30 U/Tag für mindestens 2 Monate vor Screening und einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % zum Screeningzeitpunkt.	Lixisenatid und Basalinsulin und ggf. Metformin (n = 329) Placebo und Basalinsulin und ggf. Metformin (n = 167)	1 Woche Run-in für Placebo, Titration Lixisenatid für 1 Woche 10 µg und 1 Woche 15 µg, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungs-dauer, für Placebo wurde das gleiche Titrationsschema verwendet primäre Studiendauer 24 Wochen, variable Verlänger-ung, 3 Tage Nachbeobachtung, durchschnittliche Studiendauer je	111 Zentren in 15 Ländern 07/2008 – 02/2011	**Primär:** HbA1c **Sekundär:** Körpergewicht; 2-Stunden Postprandial Plasmaglukose (PPG); Anteil der Patienten, die einen HbA1c < 7 % oder ≤ 6,5 % erreicht haben; FPG; Veränderung des selbsterhobenen 7-Punkte-Plasmaglukoseprofils (SMPG); Veränderung der Dosierung von Basalinsulin bzw. Gesamtinsulindosis; Sicherheit und Verträglichkeit von Lixisenatid,

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** [a]
				Patient entsprach 79 Wochen		Pharmakokinetik von Lixisenatid sowie Entwicklung von Anti-Lixisenatid Antikörpern
Robbins *et al.*, 2007	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Männliche und weibliche erwachsene (35 – 75 Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes mit einem HbA1c zwischen 6,5 % und 11 % behandelt mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff zusammen mit einer stabilen Dosierung von 0 bis 2 Insulininjektionen innerhalb der letzten 3 Monate.	vorgemischter Insulin lispro Mix 50 (50 % Insulin lispro protamine Suspension und 50 % Insulin lispro) TID und Metformin BID (n = 158) Insulin glargin QD und Metformin BID (n = 159)	6 Wochen (± 2 Wochen) run-in zur Einstellung insulinnaiver Patienten auf Insulininjektionen und Anpassung der Dosis sowie Einstellung metforminnaiver Patienten auf die maximaltolerierbare Dosis von 1000 mg bis 2000 mg aufgeteilt auf 2 Tagesdosen. In den ersten 8 Wochen erfolgte eine Insulindosisanpassung nach vorgegebenem Schema. Während der Run-in Phase injizierten die Patienten selbständig 75% ILPS and 25% Insulin lispro (LM75/25) vor dem Frühstück und vor	38 Zentren in Australien, Griechenland, Niederlande, Polen, Puerto Rico und den USA keine Angabe zum spezifischen Zeitraum	**Primär:** - HbA1c **Sekundäre:** - 7-Punkte-Blutglukosetages-profil; - BG (SMBG) Profile (vor dem Frühstück, Mittagessen, Abendessen und 3 Uhr morgens); - Insulindosis (gesamte Einheit und Einheit pro kg Körpergewicht); - Körpergewicht

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** [a]
				dem Abendessen. Andere OADs wurden abgesetzt und lipidverändernde Therapien blieben bestehen oder wurden initiiert. 24 Wochen Studiendauer		
Ligthelm *et al.*, 2011	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne ausreichende glykämische Kontrolle mit Basalinsulin (Insulin glargin oder NPH Insulin) zusammen mit oralen antidiabetischen Arzneimitteln.	Biphasisches Insulin aspart (Mischinsulin 70 % lösliches Insulin aspart und 30 % protamin-gebundenes Insulin aspart) BID und Metformin (n = 137) Insulin glargin QD und Metformin und Sulfonylharnstoff / Glinide (n = 143)	Eine Titration der Insulindosierung erfolgte wöchentlich für die ersten 12 Wochen und danach alle 2 Wochen anhand eines Allgorithmus basierend auf den FPG- oder SMPG-Messungen. 24 Wochen Studiendauer	Multizentrisch, ohne weitere Angabe zu den Studienzentren keine Angabe zum spezifischen Zeitraum	**Primär:** - Reduktion in HbA1c nach 24 Wochen **Sekundär:** - Finaler HbA1c Wert; - Anteil der Patienten, die einen HbA1c ≤ 6.5 % und < 7.0 %; - FPG; - 8-Punkte SMBG Profil; - Inzidenz und Häufigkeit von Hypoglykämien (schwerwiegende, leichte, und nächtliche); - Inzidenz von unerwünschten

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** [a]
						Ereignissen; - Gewichtsveränderun; - Insulin Dosierung; - Therapiezufriedenheit
Rosenstock *et al.*, 2008	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Männer und Frauen im Alter von 30 – 75 Jahren mit Typ-2-Diabetes (Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation) mit inadäquater glykämischer Kontrolle (HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 12,0 %) unter Therapie mit Insulin glargin für mindestens 90 Tage (≥ 30 U/Tag) in Kombination mit OADs als Monotherapie, Zweifachkombination oder Dreifachkombination (Sulfonylharnstoff oder Glinide, Metformin und Thiazolidinedione)	Insulin lispro Mix 50 (50 % Insulin lispro protamine Suspension und 50 % Insulin lispro) TID und OADs (n = 187) Basal Bolus Therapie (Insulin glargin QD und Insulin lispro TID) und OADs (n = 187)	24 Wochen Studiendauer	58 Zentren in Puerto Rico und den USA 06/2004 – 06/2006	**Primär:** - Veränderung des HbA1c von Baseline zum Studienendpunkt **Sekundär:** - Inzidenz der selbstberichteten hypoglykämischen Episoden; - Vergleich der SMPG Werte von 8-Punkte Profilen; - Insulindosierungen; - Körpergewicht

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** [a]
Fritsche *et al.*, 2010	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Männliche / weibliche Teilnehmer (Alter 18 – 75 Jahre) mit Typ-2-Diabetes für ≥ 5 Jahre, behandelt mit einer stabilen Therapie (keine Veränderung der Therapie und < 30 % Veränderung der Dosierung) einer 2-mal täglichen Injektion eines Premix Insulins (NPH/schnellwirksames Insulin oder NPH Insulin mit Insulin lispro oder Insulin aspart eines Verhältnisses von 70/30 oder 75/25) mit oder ohne Metformin (andere OADs waren nicht erlaubt in dieser Studie) für ≥ 3 Monate for dem Screeningzeitpunkt mit einem HbA1c von 7.5 % – 11.0 %	Basal Bolus (Insulin glargin und Insulin glulisin) und ggf. Metformin (n = 152) Premix Insulin (NPH/RI 70/30 oder 75/25) und ggf. Metformin (n = 157)	8 Wochen Run-in Phase in der die Patienten mit vorheriger Therapie mit NPH/RI 70/30 oder 75/25 weitergeführt wurden oder umgestellt wurden auf NPH/RI 70/30. Teilnehmer mit vorheriger Therapie mit NPH und Insulin lispro oder Insulin aspart wurden umgesteltt auf Premix NPH/Insulin aspart 70/30. 52 Wochen Studiendauer	36 Zentren in Europa und Australien 09/2004 – 10/2007	**Primär:** - Veränderung des HbA1c von Baseline zum Endpunkt **Sekundär:** - Anzahl der Personen die einen HbA1c ≤7.0% erreichen; - Veränderung von Baseline zum Studienendpunkt in Nüchternblutzucker-, - Tagesblutzucker- und Postprandialblutzuckerkonzentration; - durchschnittliche Insulindosis; - Gewichtsveränderung - Hypoglykämierate

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** [a]
[a] Es werden zur Charakterisierung der Studien alle aufgeführten Endpunkte der Publikation bzw. des Studienberichts aufgelistet						

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

Tabelle 4-166: Charakterisierung der Interventionen – RCTs mit dem zu bewertenden und dem zu vergleichenden Arzneimitteln

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid 20 µg, s.c. QD + Basalinsulin patientenindividuelle Dosisanpassung + Metformin ≥ 1,5 g	Placebo s.c. QD + Basalinsulin patientenindividuelle Dosisanpassung + Metformin ≥ 1,5 g	Lixisenatid: Titration für 1 Woche mit 10 µg und für 1 Woche mit 15 µg Placebo 1 Woche Run-in Phase Die Patienten mussten seit mindestens 3 Monaten eine Therapie mit Basalinsulin vor der Studie erhalten haben, die eine stabile Dosis (±20%) von ≥30 U/Tag für mindestens 2 Monate vor dem Screeningzeitpunkt aufwies und fortlaufend während der Studie beibehalten wurde. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde die Dosis um 20 % abgesenkt, wenn der Patient einen HbA1c ≤ 7,5 % zum Screeningzeitpunkt aufwies, um das Risiko von Hypoglykämien zu vermindern. Danach und bei Nichtauftreten von Hypoglykämien wurde die Basalinsulindosierung durch den Untersucher zwischen Woche 4 und 12 erhöht bis auf das Niveau zum Screeningzeitpunkt, außer das Auftreten von Hypoglykämien widersprach diesem Vorgehen. Bei Patienten mit einem HbA1c > 7,5 % zum Screeningzeitpunkt wurde die Dosis des Basalinsulins unverändert (± 20 %) fortgeführt. Eine Metformintherapie ≥ 1,5 g/Tag, soweit vor der Studie bestehend, wurde unverändert fortgeführt.
Robbins *et al.*, 2007	vorgemischter Insulin lispro Mix 50 (50 %	Insulin glargin patientenindividuelle	6 Wochen (± 2 Wochen) run-in zur Einstellung insulinnaiver Patienten auf Insulininjektionen und Anpassung der Dosis sowie Einstellung metforminnaiver Patienten

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
	Insulin lispro protamine Suspension und 50 % Insulin lispro) patientenindividuelle Dosisanpassung [27] TID + Metformin ≥ 1000 mg BID	Dosisanpassung [27] QD + Metformin ≥ 1000 mg BID	auf die maximaltolerierbare Dosis von 1000 mg bis 2000 mg aufgeteilt auf 2 Tagesdosen. In den ersten 8 Wochen erfolgte eine Insulindosisanpassung nach vorgegebenem Schema. [27] Patienten die unter der Therapie mit Isulin lispr Mix 50 und Metformin nicht die vorgegebenen FPG-Zielwerte erreichten, konnten auf Insulin lispro Mix 75/25 vor den Abendessen umgestellt werden. Während der Run-in Phase injizierten die Patienten selbständig 75% ILPS and 25% Insulin lispro (LM75/25) vor dem Frühstück und vor dem Abendessen. Andere OADs wurden abgesetzt und lipidverändernde Therapien blieben bestehen oder wurden initiiert.
Ligthelm *et al.*, 2011	Biphasisches Insulin aspart (Mischinsulin 70 % lösliches Insulin aspart und 30 % protamin-gebundenes Insulin aspart) patientenindividuelle Dosisanpassung [28] BID + Metformin ≥ 2000 mg bis ≤ 2500 mg + ggf. Thiazolidinedione [29]	Insulin glargin QD patientenindividuelle Dosisanpassung [28] + Metformin ≥ 2000 mg bis ≤ 2500 mg + ggf. Thiazolidinedione [29] + Sulfonylharnstoff / Glinide	Die Dosierungen des Basalinsulins wie vor der Studie wurden 1:1 in die Studie übernommen und im Falle von Insulin glargin einmal täglich appliziert, während im Arm der Medikation mit Biphasischem Insulin aspart die Dosis auf eine Gabe zum Frühstück und Abendessen aufgeteilt wurde. Teilnehmer, die von zweimal täglich NPH Insulin auf einmal täglich Insulin glargin umgestellt wurden, erfolgte eine Dosisreduktion um 20 %. Eine Titration der Insulindosierung erfolgte wöchentlich für die ersten 12 Wochen und danach alle 2 Wochen anhand eines Allgorithmus basierend auf den FPG- oder SMPG-Messungen. [28] Nach dem Screening erfolgte für 4 Wochen eine Optimierung der Metformingabe, in der die Dosis auf 2000 mg bis 2500 mg eingestellt wurde. Während dieser Phase erfolgte eine selbständige Messung der Blutzuckerwerte mit Teststreifen. Am Ende der Einstellungsphase wurden Patienten mit FBG-Werten ≤ 140 mg/dl bzw. Blutzuckerwerten ≤ 140 mg/dl vor dem Abendessen oder einem einzelnen Wert ≤ 70 mg/dl als Run-in Fehler betrachtet und nicht randomisiert. Patienten mit bestehender Therapie mit Thiazolidinedione behielten diese unverändert bei. Eine Therapie mit α-Glukosidasehemmern wurde abgesetzt.
Rosenstock *et al.*, 2008	Insulin lispro Mix 50	Basal Bolus Therapie	2 unterschiedliche Dosisanpassungsalgorithmen wurden in der Studie verwendet: ein

[27] Allgorithmus der Dosisanpassung vgl. Table 1 der Publikation Robbins *et al.*, 2007
[28] Allgorithmus der Dosisanpassung vgl. Table 1 der Publikation Lingthelm *et al.*, 2011
[29] Unverändert weitergeführt wie vor der Studie

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
	(50 % Insulin lispro protamine Suspension und 50 % Insulin lispro) TID + OADs	(Insulin glargin QD und Insulin lispro TID) + OADs [30]	agressiveres Anpassungsschema basierend auf den Plasmaglukosewerten sowie der täglichen Gesamtinsulindosierung (Insulindosen wurden erhöht um 2 – 10 Units bei einer Gesamtinsulindosierung < 100 IU und um 4 – 20 Units bei einer Gesamtinsulindosierung > 100 IU); ein konservativieres Anpassungsschema basierte ausschließlich auf den Plasmaglukosewerten nach denen die Dosis um 2 – 4 Units erhöht wurde, wenn die präprandiale Plasmaglukose > 110 mg/dl (6.1 mmol/l) war. [31] Die Randomisierung erfolgte 1:1:1:1 zur jeweiligen Therapie und Dosisanpassungsallgorithmus. Die Startdosis entsprach der Dosierung von Insulin glargin zum Studieneintritt aufgeteilt auf 3 gleiche Dosen des Insulin lispro mix 50/50 jeweils vor den Mahlzeiten. Falls während der Studie der Zeilwert des FPG nicht erreicht werden konnte (FPG > 110 mg/dl) war es erlaubt von Insulin lispro mix 50/50 auf Insulin lispro mix 75/25 (Humalog Mix 75/25: 75 % Insulin lispro protamin Sus-pension und 25 % Insulin lispro) umzustellen.
Fritsche *et al.*, 2010	Basal Bolus (Insulin glargin und Insulin glulisin) + ggf. Metformin	Premix Insulin (NPH/RI 70/30 oder 75/25) + ggf. Metformin	8 Wochen Run-in Phase in der die Patienten mit vorheriger Therapie mit NPH/RI 70/30 oder 75/25 weitergeführt wurden oder umgestellt wurden auf NPH/RI 70/30. Teilnehmer mit vorheriger Therapie mit NPH und Insulin lispro oder Insulin aspart wurden umgesteltt auf Premix NPH/Insulin aspart 70/30. In den ersten 8 Wochen der Behandlungsphase wurden die Insulindosierungen der Basal Bolus Therapie und der Premix-Therapie angepasst. Die Zielwerte der Anpassung für beide Therapieregime waren gleich: Nüchternblutglukose (FBG) ≤ 5,5 mmol/l (100 mg/dl) und Postprandialblutzucker (ppBG) ≤ 7,5 mmol/l (135 mg/dl). Teilnehmer mit einer bestehenden Metformintherapie behielten diese während der Studie bei.

[30] Die Kombination mit einem OAD umfasste: Metformin, Thiazolidinedione oder die Kombination aus Metformin und Thiazolidinedione
[31] Allgorithmus der Dosisanpassung vgl. Table 1 im Anhang der Publikation Rosenstock *et al.*, 2008 (http://dx.doi.org/10.2337/dc07–1122)

Tabelle 4-167: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und zu vergleichenden Arzneimittel

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Erkrankungs-dauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m^2) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
GetGoal-L NCT00715624	859	57,2 ± 9,9	49,5 / 50,5	9,36 ± 6,04	8,36 ± 0,82	k.A.	30,22 ± 6,62
Lixisenatid 20 µg, s.c. QD + Basalinsulin patientenindividuelle Dosisanpass¬ung + Metformin ≥ 1,5 g	574	57,0 ± 9,8	50,5 / 49,5	9,14 ± 5,96	8,37 ± 0,82	82,58 ± 21,88	30,13 ± 6,62
Placebo s.c. QD + Basalinsulin patientenindividuelle Dosisanpass¬ung + Metformin ≥ 1,5 g	285	57,8 ± 10,1	47,4 / 52,6	9,81 ± 6,20	8,32 ± 0,81	84,52 ± 22,81	30,42 ± 6,64
Robbins *et al.*, 2007	317	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
vorgemischter Insulin lispro Mix 50 (50 % Insulin lispro protamine Suspension und 50 % Insulin lispro) patientenindividuelle	157	57,4 ± 9,2	49,7 / 50,3	11,3 ± 5,8	7,8 ± 0,9	89,1 ± 20,4	32,1 ± 6,3

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Erkrankungs-dauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m^2) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
Dosisanpass¬ung TID + Metformin ≥ 1000 mg BID							
Insulin glargin patientenindividuelle Dosisanpass¬ung QD + Metformin ≥ 1000 mg BID	158	58,1 ± 8,9	50,6 / 49,4	12,5 ± 6,8	7,8 ± 1,0	88,1 ± 19,0	32,0 ± 6,0
Ligthelm *et al.*, 2011	380	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Biphasisches Insulin aspart (Mischinsulin 70 % lösliches Insulin aspart und 30 % protaminge-bundenes Insulin aspart) patienten-individu¬elle Dosis-anpass¬ung BID + Metformin ≥ 2000 mg bis ≤ 2500 mg + ggf. Thiazolidinedion	137	51,9 ± 10,2	45,3 / 54,7	11,1 ± 5,8	9,0 ± 1,0	95,4 ± 20,8	33,1 ± 5,4

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Erkrankungs-dauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m^2) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
Insulin glargin QD patientenindividuelle Dosisanpass¬ung + Metformin ≥ 2000 mg bis ≤ 2500 mg + ggf. Thiazolidinedion + sekretionsförderndes Mittel	143	53,5 ± 10,6	41,3 / 58,7	11,2 ± 7,0	9,0 ± 1,2	100,4 ± 20,2	34,4 ± 6,0
Rosenstock *et al.*, 2008	374	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Insulin lispro Mix 50 (50 % Insulin lispro protamine Suspension und 50 % Insulin lispro) TID + OADs	187	55,4 ± 9,8	47,0 / 53,0	10,9 ± 6,3	8,83 ± 1,04	99,1 ± 19,8	34,1 ± 5,3
Basal Bolus Therapie (Insulin glargin QD, Insulin lispro TID) + OADs	187	54,0 ± 9,2	48,0 / 52,0	11,2 ± 6,2	8,89 ± 1,09	99,8 ± 21,3	34,8 ± 5,5

Studie **Behandlungs-gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Erkrankungs-dauer (Jahre)** **(Mittelwert ± SD)**	**HbA1c (%) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**Körpergewicht (kg) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**	**BMI (kg/m^2) zum Screeningzeit-punkt** **(Mittelwert ± SD)**
Fritsche *et al.*, 2010	310	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Basal Bolus (Insulin glargin und Insulin glulisin) + ggf. Metformin	153	60,2 ± 7,5	45,8 / 54,2	12,8 ± 5,8	8,6 ± 0,8	87,0 ± 15,1	30,3 ± 3,5
Premix Insulin (NPH/RI 70/30 oder 75/25) + ggf. Metformin	157	60,9 ± 7,8	52,2 / 47,8	12,5 ± 6,8	8,5 ± 0,9	84,3 ± 15,0	29,8 ± 3,9

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

Studiencharakteristika

Alle Studien des indirekten Vergleichs sind multizentrische RCTs im Parallelgruppen-Design. Einzig GetGoal-L ist doppelblind und placebokontrolliert. Alle anderen Studien (Robbins *et al.*, Ligthelm *et al.*, Rosenstock *et al.*, Fritsche *et al.*) weisen ein offenes Design auf und sind jeweils aktiv kontrolliert. Die primäre Studiendauer der Studien GetGoal-L (NCT00715624), Robbins *et al.* (2007), Ligthelm *et al.* (2011) und Rosenstock *et al.* (2008) ist 24 Wochen, während die Studie Fritsche *et al.* (2010) einen Zeitraum von 52 Wochen umfasst. In den einzelnen Studien wurden verschiedene Insulintherapieregime untersucht: bei GetGoal-L Basalinsulin (NPH Insulin, Insulin glargin, Insulin detemir, Premix-Insulin [Novolin 70/30 Mix, Humalog 75/25 Mix]); bei Robbins *et al.* (2007) Insulin glargin und Insulin lispro 50/50 Mix; bei Ligthelm *et al.* (2011) Insulin glargin und Biphasisches Insulin aspart 70/30 Mix; bei Rosenstock *et al.* (2008) Insulin lispro 50/50 Mix und Basal Bolus Therapie mit Insulin glargin und Insulin lispro sowie bei Fritsche *et al.* (2010) Premix Insulin (NPH/RI 70/30 und 75/25) und Basal Bolus Therapie mit Insulin glargin und Insulin glulisin. Diese Insulintherapien wurden in verschiedenen Kombinationen zu Basistherapien oraler Antidiabetika verabreicht. In allen Studien war das OAD Metformin Bestandteil der Therapie (im Falle Fritsche *et al.* nur bei einem Teil der Patienten). In den Studien Ligthelm *et al.* (2011) und Rosenstock *et al.* (2008) wurde ein Teil der Patienten neben Metformin zusätzlich mit Thiazolidindione und Sulfonylharnstoff bzw. Gliniden behandelt.

Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt zeigen sich über alle 5 Studien des indirekten Vergleichs relativ homogene Patientenpopulation.

Das durchschnittliche Alter der in die Studien eingeschlossenen Patienten betrug zwischen ca. 52 Jahre (Ligthelm *et al.*, 2011) und ca. 60 Jahre (Fritsche *et al.*, 2010) Dabei betrug die durchschnittliche Diabeteserkrankungsdauer zwischen ca. 9 Jahre (GetGoal-L) und ca. 13 Jahre (Fritsche *et al.*, 2010). Durchschnittlich waren die Patienten in allen Studien übergewichtig bis adipös mit einem BMI > 30 kg/m^2. Das durchschnittliche Gewicht zeigte eine breitere Spanne zwischen ca. 83 kg (GetGoal-L) und ca. 100 kg (Rosenstock *et al.*, 2008). Der HbA1c-Wert der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn lag durchschnittlich bei > 7,5 % und entspricht nach den aktuell gültigen Leitlinien damit in jeder Studie einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter der bestehenden Therapieform und damit auch der Indikation für Lixisenatid [1, 26, 27] Insgesamt ist die Verteilung der Geschlechter im Patientenkollektiv relativ ausgeglichen mit einer leichten Überzahl männlicher Patienten.

Trotz der in den vorherigen beiden Abschnitten beschriebenen Heterogenitäten (insbesondere der Studienmedikationen) der 5 Studien, können diese auch in Anbetracht des multiplexen

Therapiealltags bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes dennoch als vergleichbar bewertet werden und sind somit geeignet für einen indirekten Vergleich.

4.3.2.8.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-168: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zu vergleichenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver-zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
GetGoal-L NCT00715624	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Robbins *et al.*, 2007	k.A.	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Ligthelm *et al.*, 2011	k.A.	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Rosenstock *et al.*, 2008	k.A.	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Fritsche *et al.*, 2010	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GetGoal-L

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Das Verzerrungspotential der RCT GetGoal-L (NCT00715624) wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 mittels IVRS. Die Berichterstattung gibt keinen Hinweis auf Verzerrung. Ein leichtes Verzerrungs¬potential ergibt sich auf Basis der Verblindung, da diese zwar für die Behandlung mit Lixisenatid bzw. Placebo gegeben war, jedoch nicht in Bezug auf das Volumen der jeweiligen Medikation. Jedoch waren Teilnehmer, Behandler und Untersucher über die gesamte Zeit der Studie verblindet in Bezug auf den Behandlungsstatus. In der Gesamtschau bleibt eine Einstufung zu einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene erhalten.

Robbins *et al.*, 2007

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte RCT. Auch wenn in der Studie Robbins *et al.* (2007) keine Verblindung der Wirkstoffe gegeben war, kann dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Verblindung war auch aufgrund der unterschiedlichen Applikationsschemata und Dosierungen nicht möglich. Die randomisierte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines interaktiven Telefonsystems. Da sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden oder sonstige Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren, kann in der Gesamtschau trotz des offenen Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Ligthelm *et al.*, 2011

Die Studie Ligthelm *et al.* ist eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte RCT. Sie kann ebenfalls als niedrig verzerrt angesehen werden. Die Studie wurde für Paient und Behandler unverblindet durchgeführt, da eine Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Applikationsschemata und Dosierungen nicht möglich war. Die fehlenden Angaben Erzeugung der Randomisierungssequenz sind wohl dem begrenzten Umfang einer Publikation geschuldet, als dass sie darauf schließen lassen, dass hier systematische Fehler vorlagen. Die Gruppenzuteilung erfolgte via IVRS. Da sich auch sonst keine Hinweise auf Faktoren finden, die das Verzerrungspotential beeinflussen, kann in der Gesamtschau trotz des offenen Designs der Studie eine niedriges Verzerrungspotential angenommen werden.

Rosenstock *et al.*, 2008

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte RCT. Die Allokation der Patienten in die Behandlungsgruppen erfolgte über ein interaktives Telefonsystem. Aus der Publikation gehen keine Hinweise zu einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung sowie andere Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte hervor. Eine Verblindung der Medikation war aufgrund der unterschiedlichen Applikationsschemata und Dosierungen nicht möglich. Somit kann insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotential der Studie Rosenstock *et al.* (2008) ausgegangen werden.

Fritsche *et al.*, 2011

Die Studie Fritsche *et al.* ist eine multizentrische, offene, aktiv kontrollierte RCT. Für diese Studie gilt eine gleiche Bewertung des Verzerrungspotentials wie aller zuvor genannter Studien. Eine Verblindung der Studienmedikation war aufgrund der unterschiedlichen Applikationsschemata und Dosierungen nicht möglich. Es finden sich neben dem offenen Design keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktoren. So dass eine Einschätzung eines niedrigen Verzerrungspotentials gerechtfertigt erscheint.

.

4.3.2.8.3 Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich des Teilanwendungsgebietes 5

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 4-169: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Patienten mit symptomatischer Hypoglykämie	Körpergewicht (Veränderung zur Baseline)	HbA1c (Veränderung zur Baseline)	Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
GetGoal-L NCT00715624	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Robbins *et al.*, 2007	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Ligthelm *et al.*, 2011	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Rosenstock *et al.*, 2008	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Fritsche *et al.*, 2011	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein

4.3.2.8.3.1 Hypoglykämien (jedwede) – 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 0.

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

Tabelle 4-170: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Hypoglykämien (jedwede) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Basalinsulin + OADs	Premix Insulin + OADs	Basal Bolus Therapie + OADs
1	GetGoal-L NCT00715624	•	•		
2	Robbins *et al.*, 2007		•	•	
	Ligthelm *et al.*, 2011		•	•	
1	Rosenstock *et al.*, 2008			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

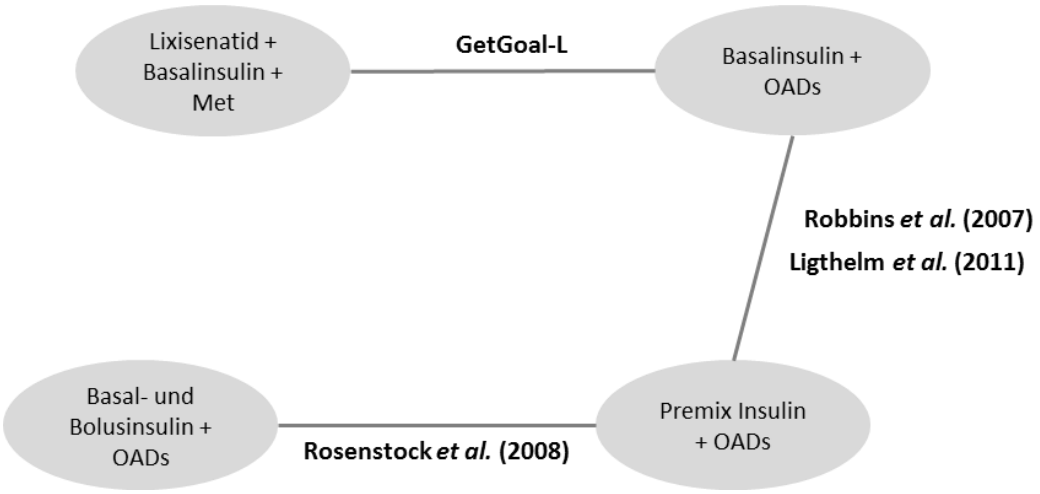

Abbildung 4-25: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Hypoglykämien (jedwede)

Die Studie Fritsche *et al.* (2010) kann für den indirekten Vergleich zu Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien jedweder Art nicht herangezogen werden. Grund hierfür ist die gegenüber den anderen Studien deutlich längere Studiendauer (52 Wochen gegenüber 24 Wochen). Daten zu früheren und damit vergleichbaren Auswertungszeitpunkten konnten der Publikation nicht entnommen werden.

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

Tabelle 4-171: Operationalisierung von Hypoglykämien (jedwede)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-L NCT00715624	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren (z.B. Schwitzen, Herzrasen, Hunger, Unruhe, Angstgefühl, Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsverlust, Schläfrigkeit, Orientierungslosigkeit, vorübergehende sensorische und motorische Störungen, Verwirrung, Krämpfe oder Koma). Zusätzlich hierzu war der Nachweis eines Plasmaglukosewerts <60 mg/dl (3.3 mmol/l) notwendig bzw. falls dieser nicht erhoben wurde, die Registration einer sofortigen Glukosegabe. Symptome mit einem Plasma¬glukosewert ≥ 60 mg/dl (3.3 mmol/l) wurden nicht als Hypoglykämien berichtet. Bestätigte, symptomatische, schwere Hypoglykämien waren definiert als Ereignisse mit klinischen Symptomen welche auf eine hypoglykämische Episode zurückzuführen waren und in welchen der Patient die Hilfe einer anderen Person bedurfte, da er sich auf Grund akuter neurologischer Beeinträchtigung nicht selbst helfen konnte. Zudem musste ein weiteres der folgenden Merkmale auftreten: • ein Plasmaglukosewert < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) • oder wenn kein Plasmaglukosewert berichtet wurde, die sofortige orale Zuckergabe, intravenöse Glukosegabe oder Glukagonverabreichung. Die Definition einer schweren, symptomatischen Hypoglykämie beinhaltete alle Ereignisse in welchen die neurologische Beeinträchtigung ausreichend schwer ausgeprägt erschien, um eine Selbstbehandlung des Patienten zu verhindern und den Patienten dem Risiko aussetzte sich selbst oder andere zu verletzen. Zu beachten ist, dass der Ausdruck „Hilfe einer anderen Person bedurfte“ die Hilflosigkeit des Patienten beschreibt. Spontane höfliche Hilfe anderer Personen, wenn diese nicht ausdrücklich notwendig, erfüllte die Definition nicht. Symptomatische, schwere Hypoglykämien wurden nur dann als schwere unerwünschte Ereignisse registriert, wenn sie die Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse auch erfüllten. Der angegebene Anteil wurde zudem auf 100 Patientenjahre in den beiden Gruppen referenziert. Dieser Wert wurde berechnet als (Anzahl Patienten mit Ereignissen * 100 / Gesamttherapiezeit + 3 Tage)
Robbins *et al.*, 2007	Hypoglykämische Episoden wurden zu jeder geplanten Untersuchung registriert. Hypoglylämie waren wie folgt definiert: (1) Gesamtzahl – alle Episoden in denen der Patient oder eine andere Person Zeichen und Symptome einer Hypoglykämie feststellte oder Blutglukosewerte von < 3.5 mmol/l (< 63 mg/dl) gemessen wurden. (2) nächtliche Hypoglykämien – Episoden, die nach dem zu Bett gehen und vor dem Aufwachen auftraten. (3) nicht nächtliche Hypoglykämien - Episoden, die nach dem Aufwachen und vor dem zu Bett gehen auftraten. (4) schwere Hypoglykämien – Episoden in denen der Patient duie Hilfe einer anderen Person bedurfte und eine Blutglukose < 2.9 mmol/l (< 50 mg/dl) aufwies oder ein sofortiges Abklingen der Symptome nach der Aufnahme oraler Kohlenhydrate, intravenöser Glukose oder Glukagon bemrkbar war.

Ligthelm *et al.*, 2011	Leichte Hypoglykämien waren definiert als ein Ereignis mit oder ohne Symptome, welche der Patient selbst bewältigen konnte mit einem selbstgemessenen Blutglukosewert < 56 mg/dl (wenn Symptome auftraten, aber der Blutglukosewert höher war oder nicht erhoben wurde, wurde das Ereignis als „nur symptomatisch" klassifiziert). Schwere Hypoglykämien waren definiert als ein Ereignis mit schweren Symptomen, welche der Patient nicht selbst behandeln konnte. Nächtliche Hypoglykämien waren Ereignisse die zwischen 23.00 Uhr und 06.00 Uhr auftraten.
Rosenstock *et al.*, 2008	Hypoglykämien wurden aufgenommen als jedes symptomatische Ereignis mit klassischen kognitiven und / oder andrenergischen Zeichen mit oder ohne Bestätigung durch Erhebung eines Plasmaglukosewertes. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien wurden registriert als Symptome einer Hypoglykämie mit Plasmaglukosewerten ≤ 72 mg/dl (4 mmol/l), < 60 mg/dl (≤ 3.3 mmol/l) und ≤ 50 mg/dl (≤ 2.8 mmol/l). Schwere Hypoglykämien waren definiert als jedwedes symptomatisches Ereignis in dem der Patient die Hilfe einer weiteren Person bedurfte.

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

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

Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (jedwede) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Robbins *et al.*, 2007	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Ligthelm *et al.*, 2011	niedrig	nein	unklar	unklar	nein	hoch
Rosenstock *et al.*, 2008	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-168 aufgeführt, besteht für alle Studien dieses indirekten Vergleichs ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auch wenn, ausgenommen von GetGoal-L, alle ein offenes Studiendesign aufweisen. Jedoch war aufgrund der

Studienmedikation in diesen Studien keine Verblindung möglich. Mit Ausnahme der Studie Ligthelm *et al.* (2011) bleibt auch auf Endpunktebende für die Studien GetGoal-L (NCT00715624), Robbins *et al.* (2007) und Rosenstock *et al.* (2008) ein niedriges Verzerrungspotential bestehen, da jeweils das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren identifizierbar waren (vgl. Tabelle 4-172). Die Einstufung eines hohen Verzerrungspotentials der Studie Ligthelm *et al.* (2011) resultiert in diesem Fall zusammen mit dem offenen Studiendesign aus einer in der Publikation nicht klar definierten Population, in der dieser Endpunkt erhoben wurde. Damit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 4-172).

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

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Hypoglykämien (jedwede) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit Hypoglykämien	OR [b]	95% KI [b]	ln (OR) [b]	SE [b] [ln (OR)]
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid	328 (328)	91	1,40	0,899; 2,172	0,33	0,225
	Placebo	167 (167)	36				
Robbins *et al.*, 2007	Premix Insulin	158 (157)	81	1,12	0,721; 1,744	-	-
	Insulin glargin	159 (158)	77				
Ligthelm *et al.*, 2011	Premix Insulin	132 (138)	101	2,54	1,541; 4,196	-	-
	Insulin glargin	127 (141)	73				
Rosenstock *et al.*, 2008	Basal Bolus	187 (187)	166	0,84	0,433; 1,637	- 0,17	0,339
	Premix Insulin	187 (187)	169				

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-166 verwiesen.
[b] Eigene Berechnungen

Insgesamt lassen sich aus den Ergebnisse der 4 Studien folgende Aussagen treffen: Alle Therapieregime einer Kombination mit Insulin gehen mit einem erhöhten Hypogkykämierisiko einher. Besonders hoch ist dieses Risiko bei einer Therapie mit Premix Insulin (konventionelle Therapie) und der Basal-Bolus Therapie (intensivierte konventionelle Therapie). Im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Therapieregimen mit Insulin zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Studien GetGoal-L, Robbins *et al.* (2007) und Rosenstock *et al.* (2008) (vgl. Tabelle 4-173). Einzig in der Studie Ligthelm *et al.* (2011)

weist die Therapie mit Premix Insulin ein signifikant schlechteres Sicherheitsprofil mit einem erhöhten Auftreten jedweder Art von Hypoglykämien (OR 2,54; KI 1,542 – 4,196) auf. Grund hierfür ist höchstwahrscheinlich die zusätzliche Gabe von Sulfonylharnstoff bzw. Gliniden im Behandlungsarm Premix Insulin. Sulfonylharnstoffe sind mit einem erhöhten Auftreten von Hypoglykämien assoziiert [26, 27, 46-51].

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Hypoglykämien (jedwede) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienarm** [a]	**ITT Population (Analysierte Population)**	**Patienten mit Hypoglykämien**	**OR**	**95% KI**	**ln (OR)**	**SE [ln (OR)]**
Robbins *et al.*, 2007	Premix Insulin	158 (157)	81	1,12	0,721; 1,744		
	Insulin glargin	159 (158)	77				
Ligthelm *et al.*, 2011	Premix Insulin	132 (138)	101	2,54	1,541; 4,196		
	Insulin glargin	127 (141)	73				
Meta-analyse 1	**Premix Insulin vs. Insulin glargin**			**1,67**	**0,750; 3,733**	**0,51**	**0,409**
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid	328 (328)	91	1,40	0,899; 2,172	0,33	0,225
	Placebo	167 (167)	36				
Indirekter Vergleich 1	**Lixisenatid vs. Premix Insulin**			**0,83**	**0,334; 2,086**	**- 0,18**	**0,467**
Rosenstock *et al.*, 2008	Basal Bolus	187 (187)	166	0,84	0,433; 1,637	- 0,17	0,339
	Premix Insulin	187 (187)	169				

Indirekter Vergleich 2	**Lixisenatid vs. Basal Bolus**	**0,99**	**0,320; 3,074**	**- 0,01**	**0,577**

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-166 verwiesen.

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien (jedwede) zeigt keinen Unterschied zwischen den Therapien von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin und Basal Bolus Insulin + Metformin + ggf. Thiazolidinedione (OR 0,99, 95% KI 0,320; 3,074).

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Robbins *et al.* und Ligthelm *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine substanzielle Heterogenität der Ergebnisse ($Q = 5,77$; $I^2 = 82,7\ \%$; $p = 0,0163$). Auf Grund dieser heterogenen Datenlage, die aber als gleichgerichtet bewertet werden konnte, wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt. Es wurde aber ebenfalls im Rahmen einer Sensitivitäts-analyse der indirekte Vergleich ohne metaanalytische Zusammenfassung jeweils nur mit einer der beiden Studien berechnet.

Tabelle 4-175: Sensitivitätsanalyse für Hypoglykämien (jedwede) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	**Indirekter Vergleich**	**OR**	**95% KI**
Indirekter Vergleich ohne Robbins *et al.*	Lixisenatid vs. Basal Bolus	0,65	0,254; 1,674
Indirekter Vergleich ohne Ligthelm *et al.*	Lixisenatid vs. Basal Bolus	1,48	0,595; 3,685

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien (jedwede) zeigt keinen Unterschied zwischen den Therapien von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin und Basal Bolus Insulin + Metformin + ggf. Thiazolidinedione (OR 0,99, 95% KI 0,320; 3,074). Siehe dazu auch .

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Robbins et al. und Ligthelm et al.) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine substanzielle Heterogenität der Ergebnisse (Q = 5,77; I2 = 82,7 %; p = 0,0163). Auf Grund dieser heterogenen Datenlage, die aber als gleichgerichtet bewertet werden konnte, wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit

zufälligen Effekten durchgeführt. Es wurde aber ebenfalls im Rahmen einer Sensitivitäts¬analyse der indirekte Vergleich ohne metaanalytische Zusammenfassung jeweils nur mit einer der beiden Studien berechnet.Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien (jedwede) zeigt keinen Unterschied zwischen den Therapien von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin und Basal Bolus Insulin + Metformin + ggf. Thiazolidinedione (OR 0,99, 95% KI 0,320; 3,074).

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Robbins *et al.* und Ligthelm *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine substanzielle Heterogenität der Ergebnisse ($Q = 5,77$; $I^2 = 82,7$ %; $p = 0,0163$). Auf Grund dieser heterogenen Datenlage, die aber als gleichgerichtet bewertet werden konnte, wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt. Es wurde aber ebenfalls im Rahmen einer Sensitivitäts-analyse der indirekte Vergleich ohne metaanalytische Zusammenfassung jeweils nur mit einer der beiden Studien berechnet.

Tabelle 4-175 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs. Zu erkennen ist, dass die Ergebnisse bezüglich des Punktschätzers OR = 0,65 (ohne Robbins *et al.*) und OR = 1,48 (ohne Ligthelm *et al.*) gegengerichtet ausgeprägt sind. Jedoch zeigt sich hier, wie auch beim Ergebnis über alle Studien des Netzwerkes (vgl. Tabelle 4-174), keine Signifikanz auf deskriptiver Ebene.

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.8.3.2 Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCTs

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 0.

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

Tabelle 4-176: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Basalinsulin + OADs	Premix Insulin + OADs	Basal Bolus Therapie + OADs
1	GetGoal-L NCT00715624	●	●		
2	Robbins *et al.*, 2007		●	●	
	Ligthelm *et al.*, 2011		●	●	
1	Rosenstock *et al.*, 2008			●	●

Die Studie Fritsche *et al.* (2010) kann für den indirekten Vergleich zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) nicht herangezogen werden. Grund hierfür ist die gegenüber den anderen Studien deutlich längere Studiendauer (52 Wochen gegenüber 24 Wochen). Daten zu früheren und damit vergleichbaren Auswertungszeitpunkten (24 Wochen) konnten der Publikation nicht entnommen werden.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

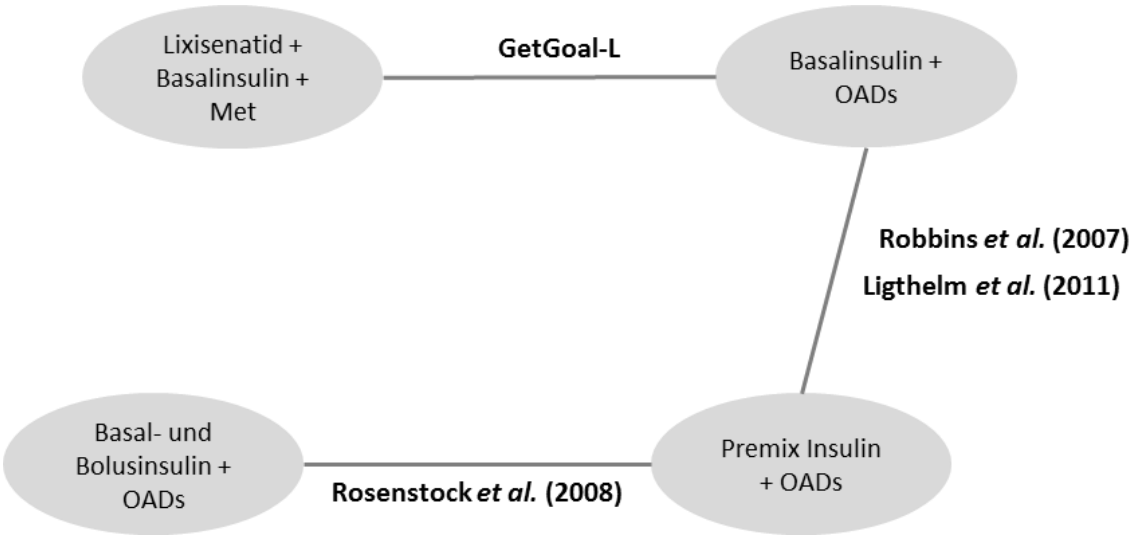

Abbildung 4-26: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Körpergewicht (Veränderung zur Baseline)

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

Tabelle 4-177: Operationalisierung von Körpergewicht (Veränderung zur Baseline)

Studie	**Operationalisierung**
GetGoal-L NCT00715624	Keine genaueren Angaben im Studienbericht.
Robbins *et al.*, 2007	Keine näheren Angaben in der Publikation.
Ligthelm *et al.*, 2011	Keine näheren Angaben in der Publikation.
Rosenstock *et al.*, 2008	Keine näheren Angaben in der Publikation.

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

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

Tabelle 4-178: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Robbins *et al.*, 2007	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Ligthelm *et al.*, 2011	niedrig	nein	unklar	unklar	nein	hoch
Rosenstock *et al.*, 2008	niedrig	nein	unklar	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-168 aufgeführt, besteht für alle Studien dieses indirekten Vergleichs ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auch wenn, ausgenommen von GetGoal-L, alle ein offenes Studiendesign aufweisen. Jedoch war aufgrund der Studienmedikation in diesen Studien keine Verblindung möglich. Mit Ausnahme der Studie Ligthelm *et al.* (2011) bleibt auch auf Endpunktebende für die Studien GetGoal-L (NCT00715624), Robbins *et al.* (2007) und Rosenstock *et al.* (2008) ein niedriges Verzerrungspotential bestehen, da jeweils das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren identifizierbar waren (vgl. Tabelle 4-178). Die Einstufung eines hohen Verzerrungspotentials der Studie Ligthelm *et al.* (2011) resultiert in diesem Falle zusammen mit dem offenen Studiendesign aus einer in der Publikation nicht klar definierten Population, in der dieser Endpunkt erhoben wurde. Damit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 4-178).

Stellen Sie die Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baselinie) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus den einzelnen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Durchschnittliche Veränderung zur Baseline	SD	SE
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid + Basal	328 (311)	- 1,8	4,3 [b]	0,246
	Placebo+Basal	167 (161)	- 0,52	3,7 [b]	0,293
Robbins *et al.*, 2007	Insulin glargin (Basal)	159 (158)	- 0,5	2,8	- [d]
	Premix Insulin	158 (157)	1,2	3,2	- [d]
Ligthelm *et al.*, 2011	Insulin glargin (Basal)	127 (127) [e]	1,4	4,0 [c]	- [d]
	Premix Insulin	132 (132) [e]	3,1	4,0 [c]	- [d]
Rosenstock *et al.*, 2008	Premix Insulin	187 (187)	4	4,2	- [d]
	Basal Bolus	187 (187)	4,5	4,4	- [d]

[a] Zur besseren Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-166 verwiesen.

[b] Im Studienbericht zu GetGoal-L waren keine Daten zur Standardabweichung (SD) verfügbar. Diese wurde über den Standardfehler (SE) aus dem Bericht berechnet mit der Formel $SD = SE \; x \; \sqrt{N}$

[c] In der Publikation Ligthelm *et al.* (2011) waren keine Daten zur Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SE) verfügbar. Die Standardabweichung wurde daher anhand der vergleichbaren Studien Robbins *et al.* (2007) und Rosenstock *et al.* (2008) geschätzt. Hierzu wurde der Median der Standardabweichungen dieser Studien verwendet.

[d] Keine Angaben in der Publikation verfügbar.

[e] Wie bereits unter dem Abschnitt zu Verzerrungsaspekten beschrieben, kann in der Publikation nicht eindeutig nachvollzogen werden, auf welche Population sich die Ergebnisse zu diesem Endpunkt beziehen. Es werden keine Angaben zur Populationsgröße gemacht und das Flussdiagramm in Abbildung 1 der Publikation lässt mehrere Interpretationen zu den Patienten der ITT bzw. mITT zu.

Die Veränderung des Körpergewichts in den Studien zeigt eine Reduktion unter der Medikation mit dem GLP-1-Rezeptoragonisten Lixisenatid (GetGoal-L – 1,80 kg; SD = 4,3). Ebenso war in der Studie Robbins *et al.* (2007) durchschnittlich eine Gewichtsreduktion bei den Patienten unter einer Therpaie mit Insulin glargin (- 0,5 kg; SD = 2,8) festzustellen. In allen anderen Studien und unterschiedlichen Insulintherapieregimen kam es durchschnittlich zu einer Gewichtszunahme der Patienten in einem Bereich von 1,2 kg (SD = 3,2) bei Robbins *et al.* (Mischinsulin) bis 4,5 kg (SD = 4,4) bei Rosenstock *et al.* (Basal Bolus).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich (vgl. Abbildung 4-26) wurde wie folgt durchgeführt. Zuerst wurden die Studien Robbins *et al.* (2007) und Ligthelm *et al.* (2011) metaanalytisch zusammengefasst (Metaanalyse 1). Diese Metaanalyse 1 (Premix Insulin vs. Insulin glargin (Basal)) und die Studie GetGoal-L (Vergleich Lixisenatid vs. Placebo+Basal) flossen in den indirekten Vergleich von Lixisenatid gegen Premix Insulin über den Brückenkomparator Basalinsulin ein (indirekter Vergleich 1). Das Ergebnis dieses indirekten Vergleichs 1 wurde anschließend mit dem direkten Vergleich Basal Bolus vs. Premix Insulin aus der Studie Rosenstock *et al.* (2008) zum indirekten Vergleich 2 von Lixisenatid gegenüber Basal Bolus über den Brückenkomparator Mischinsulin verwendet.

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Differenz der Durchschnitt-lichen Veränderung zur Baseline (kg)	SD	95% KI	SE
Robbins *et al.*, 2007	Premix Insulin	158 (157)	1,7	3,200	1,036; 2,364	-
	Insulin glargin (Basalinsulin)	159 (158)				
Ligthelm *et al.*, 2011	Premix Insulin	132 (132) [e]	1,7	3,959	0,736; 2,665	-
	Insulin glargin (Basalinsulin)	127 (127) [e]				
Meta-analyse 1	**Premix Insulin vs. Insulin glargin (Basalinsulin)**		**1,70**	**-**	**1,153; 2,247**	**0,28**
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid	328 (311)	- 1,28	-	- 2,067; - 0,493	0,40
	Placebo +Basalinsulin	167 (161)				

Indirekter Vergleich 1	**Lixisenatid vs. Premix Insulin**		**- 2,98**	**-**	**- 3,939; - 2,021**	**0,489**
Rosenstock *et al.*, 2008	Basal Bolus	187 (187)	0,50	-	- 0,372; 1,372	0,44
	Premix Insulin	187 (187)				
Indirekter Vergleich 2	**Lixisenatid vs. Basal Bolus**		**- 3,48**	**-**	**- 4,776; - 2,184**	**0,661**

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) zeigt einen deutlichen und signifikanten Vorteil der Therapie von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin gegenüber Basal Bolus Insulin + Metformin + ggf. Thiazolidinedione. Der durchschnittliche Gewichtsunterschied im Zeitraum von 24 Wochen beträgt - 3,48 kg (95% KI - 4,776; - 2,184) zu Gunsten einer Therapie mit Lixisenatid.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Robbins *et al.* und Ligthelm *et al.*) wurden auf Heterogenität geprüft. Der Test zeigte eine Homogenität der Ergebnisse ($Q = 0$; $I^2 = 0$ %; $p = 1$).

Es wurde aber ebenfalls im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse der indirekte Vergleich ohne metaanalytische Zusammenfassung jeweils nur mit einer der beiden Studien berechnet.

Tabelle 4-181: Sensitivitätsanalyse für Körpergewicht (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	**Indirekter Vergleich**	**Durchschnittliche Veränderung zur Baseline (kg)**	**95% KI**
Indirekter Vergleich ohne Robbins *et al.*	Lixisenatid vs. Basal Bolus	- 3,48	- 5,00; - 1,96
Indirekter Vergleich ohne Ligthelm *et al.*	Lixisenatid vs. Basal Bolus	- 3,48	- 4,829; - 2,131

Die Tabelle 4-181 zeigt, dass sich das Ergebnis des indirekten Vergleichs nicht beeinflusst werden durch ein Sensitivitätsanalyse, die eine der beiden Studien Robbins *et al.* oder Ligthelm *et al.* aus dem Vergleich exkludiert.

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.8.3.3 HbA1c (Veränderung zur Baseline) – indirekte Vergleiche aus RCTs

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 0.

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

Tabelle 4-182: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Basalinsulin + OADs	Premix Insulin + OADs	Basal Bolus Therapie + OADs
1	GetGoal-L NCT00715624	●	●		
2	Robbins *et al.*, 2007		●	●	
	Ligthelm *et al.*, 2011		●	●	
2	Rosenstock *et al.*, 2008			●	●
	Fritsche *et al.*, 2010			●	●

Die Studie Fritsche *et al.* (2010) kann im Gegensatz zu den vorherigen Endpunkten für den indirekten Vergleich zu HbA1c (Veränderung zur Baseline) herangezogen werden. Die Studien hatte zwar eine primäre Studiendauer von 52 Wochen, jedoch war es möglich Daten zum Endpunkt HbA1c zu Woche 24 der Abbildung Abbildung 2A der Publikation zu entnehmen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

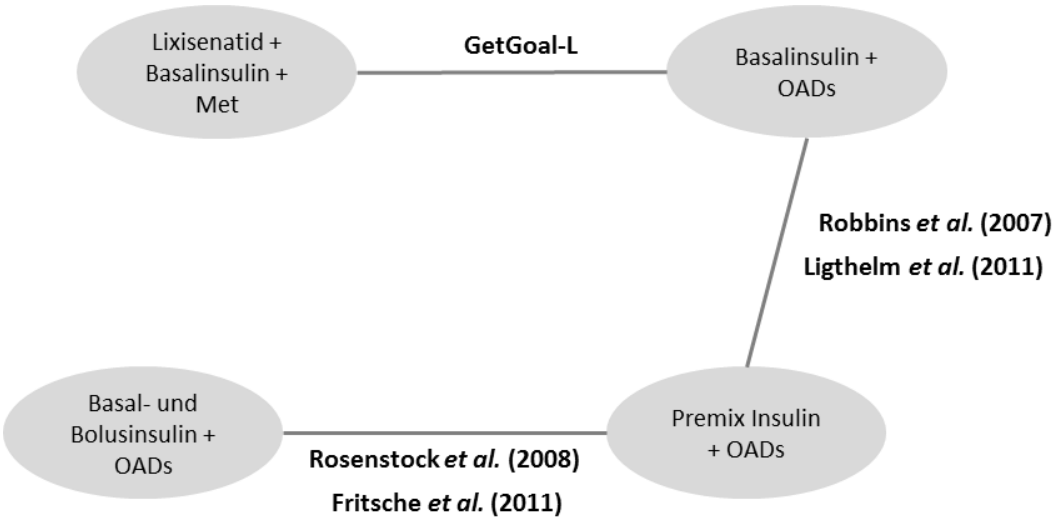

Abbildung 4-27: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu HbA1c (Veränderung zur Baseline)

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

Tabelle 4-183: Operationalisierung von HbA1c (Veränderung zur Baseline)

Studie	Operationalisierung
GetGoal-L NCT00715624	Die HbA1c-Werte wurden in einem nach nationalem Standardisierungsprogramm Level 1 zertifizierten Labor erhoben. Zusätzlich zum *Covance* Zentrallabor waren 2 lokale Laboratorien involviert in die Bestimmung der Laborparameter während der Zeit des Vulkanausbruchs in Island (vom 15. April bis zum 27. April 2010).
Robbins *et al.*, 2007	Die HbAlc-Werte wurden mittels *high-performance liquid chromatography* (HPLC, Variant, Bio-Rad Laboratories, Inc., Munich, Germany) in einem *Covance* Zentrallabor (Indianapolis, Indiana; Referenzbereich, 4,3 % - 6,1 %, Diabetes Control und Complications Trial standardisiert) gemessen.
Ligthelm *et al.*, 2011	Keine näheren Angaben in der Publikation
Rosenstock *et al.*, 2008	Keine näheren Angaben in der Publikation
Fritsche *et al.*, 2010	Keine näheren Angaben in der Publikation

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

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

Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c (Veränderung zur Baseline) in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Robbins *et al.*, 2007	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Ligthelm *et al.*, 2011	niedrig	nein	unklar	unklar	nein	hoch
Rosenstock *et al.*, 2008	niedrig	nein	unklar	nein	nein	niedrig
Fritsche *et al.*, 2010	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-168 aufgeführt, besteht für alle Studien dieses indirekten Vergleichs ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auch wenn, ausgenommen von GetGoal-L, alle ein offenes Studiendesign aufweisen. Jedoch war aufgrund der Studienmedikation in diesen Studien keine Verblindung möglich. Mit Ausnahme der Studie Ligthelm *et al.* (2011) bleibt auch auf Endpunktebende für die Studien GetGoal-L (NCT00715624), Robbins *et al.* (2007) und Rosenstock *et al.* (2008) ein niedriges Verzerrungspotential bestehen, da jeweils das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren identifizierbar waren (vgl. Tabelle 4-184). Die Einstufung eines hohen Verzerrungspotentials der Studie Ligthelm *et al.* (2011) resultiert in diesem Fall zusammen mit dem offenen Studiendesign aus einer in der Publikation nicht klar definierten Population, in der dieser Endpunkt erhoben wurde. Damit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 4-184).

Stellen Sie die Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baselinie) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus den einzelnen RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Durchschnittliche Veränderung zur Baseline (%)	SD	SE
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid + Basal	328 (304)	- 0,74	1,57 [b]	0,09
	Placebo+Basal	167 (158)	- 0,38	1,34 [b]	0,107
Robbins *et al.*, 2007	Insulin glargin (Basal)	159 (158)	- 0,4	0,9	- [d]
	Premix Insulin	158 (157)	- 0,7	0,9	- [d]
Ligthelm *et al.*, 2011	Insulin glargin (Basal)	127 (127) [e]	- 1,2	1,12 [c]	- [d]
	Premix Insulin	132 (132) [e]	- 1,3	1,12 [c]	- [d]
Rosenstock *et al.*, 2008	Premix Insulin	187 (187)	- 1,87	1,12 [c]	- [d]
	Basal Bolus	187 (187)	- 2,09	1,12 [c]	- [d]
Fritsche *et al.*, 2010	Premix Insulin	157 (157)	- 1	1,12 [c]	- [d]
	Basal Bolus	153 (153)	- 1,45	1,12 [c]	- [d]

[a] Zur besseren Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-166 verwiesen.

[b] Im Studienbericht zu GetGoal-L waren keine Daten zur Standardabweichung (SD) verfügbar. Diese wurde über den Standardfehler (SE) aus dem Bericht berechnet mit der Formel $SD = SE\ x\ \sqrt{N}$

[c] In den Publikationen Ligthelm *et al.* (2011), Rosenstock *et al.* (2008) und Fritsche *et al.* (2010) waren keine Daten zur Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SE) verfügbar. Die Standardabweichung wurde daher anhand der vergleichbaren Studien GetGoal-L (NCT00715624) und Robbins *et al.* (2007) geschätzt. Hierzu wurde der Median der Standardabweichungen dieser Studien verwendet.

[d] Keine Angaben in der Publikation verfügbar.

[e] Wie bereits unter dem Abschnitt zu Verzerrungsaspekten beschrieben, kann in der Publikation nicht eindeutig nachvollzogen werden, auf welche Population sich die Ergebnisse zu diesem Endpunkt beziehen. Es werden keine Angaben zur Populationsgröße gemacht und das Flussdiagramm in Abbildung 1 der Publikation lässt mehrere Interpretationen zu den Patienten der ITT bzw. mITT zu.

Eine klinisch relevante Reduktion des HbA1c unter den verschiedenen Insulintherapie-regimen ist in allen Studien zu verzeichnen. Die stärkste Senkung erfolgt unter den Therapien mit Mischinsulin und Basal Bolus mit bis zu absolut 2 % (Rosenstock *et al.*, 2008).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich (vgl. Abbildung 4-27) wurde wie folgt durchgeführt. Zuerst wurden die Studien Robbins *et al.* (2007) und Ligthelm *et al.* (2011) metaanalytisch zusammengefasst (Metaanalyse 1). Diese Metaanalyse 1 (Premix Insulin vs. Insulin glargin (Basal)) und die Studie GetGoal-L (Lixisenatid vs. Placebo+Basal) flossen in den indirekten Vergleich von Lixisenatid gegen Premix Insulin über den Brückenkomparator Basalinsulin ein (indirekter Vergleich 1). Dann wurden die Studien Rosenstock *et al.* (2008) und Fritsche *et al* (2010) metaanalytisch zusammengefasst (Metaanalyse 2). Diese Metaanalyse 2 (Premix Insulin vs. Basal Bolus) und das Ergebnis des indirekten Vergleichs 1 flossen anschließend in den indirekten Vergleich 2 von Lixisenatid gegenüber Basal Bolus über den Brückenkomparator Premix Insulin ein.

Tabelle 4-186: Ergebnisse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Differenz der Durchschnitt-lichen Veränderung zur Baseline (%)	SD	95% KI	SE
Robbins *et al.*, 2007	Premix Insulin	158 (157)	- 0,3	-	- 0,499; - 0,101	-
	Insulin glargin (Basal)	159 (158)				
Ligthelm *et al.*, 2011	Premix Insulin	132 (132) [e]	- 0,1	-	- 0,374; 0,174	-
	Insulin glargin (Basal)	127 (127) [e]				
Meta-analyse 1	**Premix Insulin vs. Insulin glargin (Basal)**		**- 0,22**	**-**	**- 0,414; - 0,032**	**0,097**

GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid + Basal Placebo+Basal	328 (311) 167 (161)	- 0,36	-	- 0,648; - 0,072	0,147
Indirekter Vergleich 1	**Lixisenatid + Basal vs. Premix Insulin**		**- 0,14**	**-**	**-0,482; 0,208**	**0,176**
Rosenstock *et al.*, 2008	Basal Bolus Premix Insulin	187 (187) 187 (187)	- 0,22	-	- 0,448; 0,008	-
Fritsche *et al.*, 2010	Basal Bolus Premix Insulin	153 (153) 157 (157)	- 0,45	-	- 0,670; - 0,200	
Meta-analyse 2	**Premix Insulin vs. Basal Bolus**		**- 0,33**	**-**	**- 0,554; - 0,104**	**0,115**
Indirekter Vergleich 2	**Lixisenatid vs. Basal Bolus**		**0,19**	**-**	**- 0,220; 0,604**	**0,210**

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline) zeigt keinen signifikanten und klinisch relevanten Unterschied der Therapie von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin gegenüber Basal Bolus Insulin + Metformin + ggf. Thiazolidinedione. Der Unterschied der durchschnittlichen HbA1c-Senkung nach einem Zeitraum von 24 Wochen beträgt 0,19 % (95% KI - 0,220; 0,604) zu Ungunsten einer Therapie mit Lixisenatid.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Robbins *et al.* und Ligthelm *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität der Ergebnisse ($Q = 1,34$; $I^2 = 25,6$ %; $p = 0,246$). Auf Grund dieser leicht heterogenen Datenlage mit aber deutlich gleichgerichteten Effekten wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse (Rosenstock *et al.* und Fritsche *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine mittelmäßige Heterogenität der Ergebnisse ($Q = 1,78$; $I^2 = 43,8$ %; $p = 0,182$). Auf Grund dieser leicht heterogenen Datenlage mit aber gleichgerichteten Effekten wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt. Es wurde aber ebenfalls im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse der indirekte Vergleich ohne metaanalytische Zusammenfassung jeweils nur mit einer der beiden Studien berechnet.

Tabelle 4-187: Sensitivitätsanalyse für HbA1c (Veränderung zur Baseline) aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Indirekter Vergleich	Durchschnittliche Veränderung zur Baseline (%)	95% KI
Indirekter Vergleich ohne Robbins *et al.*	Lixisenatid vs. Basal Bolus	0,06	-0,385; 0,509
Indirekter Vergleich ohne Ligthelm *et al.*	Lixisenatid vs. Basal Bolus	0,27	-0,147; 0,649
Indirekter Vergleich ohne Fritsche *et al.*	Lixisenatid vs. Basal Bolus	0,08	-0,330; 0,489

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline) zeigt keinen signifikanten und klinisch relevanten Unterschied der Therapie von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin gegenüber Basal Bolus Insulin + Metformin + ggf. Thiazolidinedione. Der Unterschied der durchschnittlichen HbA1c-Senkung nach einem Zeitraum von 24 Wochen beträgt 0,19 % (95% KI - 0,220; 0,604) zu Ungunsten einer Therapie mit Lixisenatid.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Robbins *et al.* und Ligthelm *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität der Ergebnisse (Q = 1,34; I2 = 25,6 %; p = 0,246). Auf Grund dieser leicht heterogenen Datenlage mit aber deutlich gleichgerichteten Effekten wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse (Rosenstock *et al.* und Fritsche *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine mittelmäßige Heterogenität der Ergebnisse (Q = 1,78; I2 = 43,8 %; p = 0,182). Auf Grund dieser leicht heterogenen Datenlage mit aber gleichgerichteten Effekten wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt. Es wurde aber ebenfalls im Rahmen einer Sensitivitäts¬analyse der indirekte Vergleich ohne metaanalytische Zusammenfassung jeweils nur mit einer der beiden Studien berechnet.Der indirekte Vergleich für den Endpunkt HbA1c (Veränderung zur Baseline) zeigt keinen signifikanten und klinisch relevanten Unterschied der Therapie von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin gegenüber Basal Bolus Insulin + Metformin + ggf. Thiazolidinedione. Der Unterschied der durchschnittlichen HbA1c-Senkung nach einem Zeitraum von 24 Wochen beträgt 0,19 % (95% KI - 0,220; 0,604) zu Ungunsten einer Therapie mit Lixisenatid.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Robbins *et al.* und Ligthelm *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität der Ergebnisse (Q = 1,34; I^2 = 25,6 %; p = 0,246). Auf Grund dieser leicht heterogenen Datenlage mit aber deutlich gleichgerichteten Effekten wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Die Ergebnisse für die Metaanalyse (Rosenstock *et al.* und Fritsche *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine mittelmäßige Heterogenität der Ergebnisse (Q = 1,78; I^2 = 43,8 %; p = 0,182). Auf Grund dieser leicht heterogenen Datenlage mit aber gleichgerichteten Effekten wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt. Es wurde aber ebenfalls im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse der indirekte Vergleich ohne metaanalytische Zusammenfassung jeweils nur mit einer der beiden Studien berechnet.

Tabelle 4-187 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs. Zu erkennen ist, dass die Ergebnisse bezüglich der durchschnittlichen Veränderung des HbA1c zur Baseline nur gering variieren und im Bereich klinischer Gleichwertigkeit verbleiben.

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.8.3.4 Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs

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.

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

Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Basalinsulin + OADs	Premix Insulin + OADs	Basal Bolus Therapie + OADs
1	GetGoal-L NCT00715624	•	•		
2	Robbins *et al.*, 2007		•	•	
	Ligthelm *et al.*, 2011		•	•	
1	Rosenstock *et al.*, 2008			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

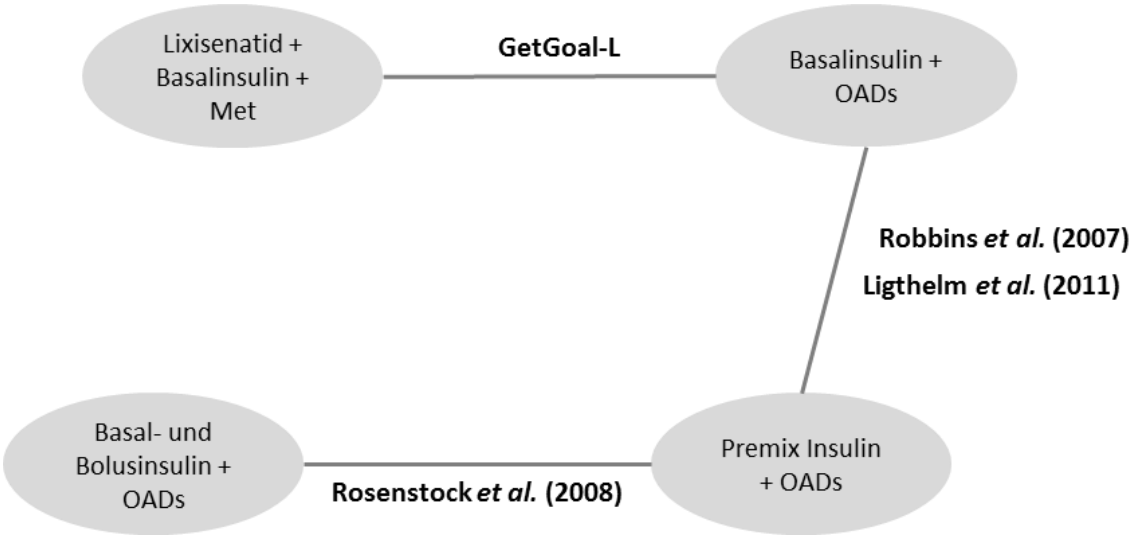

Abbildung 4-28: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse

Die Studie Fritsche *et al.* (2010) kann für den indirekten Vergleich zur Anzahl der Patienten mit Studienabbrauch auf Grund unerwünschter Ereignisse nicht herangezogen werden. Grund hierfür ist das hierzu keine Angaben in der Publikation gemacht werden.

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

Tabelle 4-189: Operationalisierung von Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
GetGoal-L NCT00715624	Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bedurften. Jede Schwangerschaft wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schweren TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Exenatide) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die

	Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und
Robbins *et al.*, 2007	Die Feststellung von *treatment-emergent adverse events* (TEAEs), schwerwiegenden TEAEs und hypoglykämischer Episoden erfolgte zu jeder Untersuchung.
Ligthelm *et al.*, 2011	Keine näheren Angaben in der Publikation
Rosenstock *et al.*, 2008	Keine näheren Angaben in der Publikation

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

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

Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Robbins *et al.*, 2007	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Ligthelm *et al.*, 2011	niedrig	nein	unklar	unklar	nein	hoch
Rosenstock *et al.*, 2008	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-168 aufgeführt, besteht für alle Studien dieses indirekten Vergleichs ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auch wenn, ausgenommen von GetGoal-L, alle ein offenes Studiendesign aufweisen. Jedoch war aufgrund der Studienmedikation in diesen Studien keine Verblindung möglich. Mit Ausnahme der Studie Ligthelm *et al.* (2011) bleibt auch auf Endpunktebende für die Studien GetGoal-L (NCT00715624), Robbins *et al.* (2007) und Rosenstock *et al.* (2008) ein niedriges

Verzerrungspotential bestehen, da jeweils das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren identifizierbar waren (vgl. Tabelle 4-190). Die Einstufung eines hohen Verzerrungspotentials der Studie Ligthelm *et al.* (2011) resultiert in diesem Fall zusammen mit dem offenen Studiendesign aus einer in der Publikation nicht klar definierten Population, in der dieser Endpunkt erhoben wurde. Damit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 4-190).

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

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienarm** [a]	**ITT Population (Analysierte Safety Population)**	**Studien-abbrüche auf Grund uner-wünschter Ereignisse**	**OR** [b]	**95% KI** [b]	**ln (OR)** [b]	**SE** [b] **[ln (OR)]**
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid + Basal	328 (328)	26	3,50	1,200; 10,192	1,25	0,546
	Placebo+Basal	167 (167)	4				
Robbins *et al.*, 2007	Premix Insulin	158 (157)	5	5,165	0,596; 44,719	-	-
	Insulin glargin (Basal)	159 (158)	1				
Ligthelm *et al.*, 2011	Premix Insulin	132 (138)	2	0,677	0,111; 4,112	-	-
	Insulin glargin (Basal)	127 (141)	3				
Rosenstock *et al.*, 2008	Basal Bolus	187 (187)	2	2,01	0,181; 22,368	0,70	1,229
	Premix Insulin	187 (187)	1				

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-166 verwiesen.

[b] Eigene Berechnungen

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich wurde wie folgt durchgeführt. Zuerst wurden die Studien Robbins *et al.* (2007) und Ligthelm *et al.* (2011) metaanalytisch zusammengefasst (Metaanalyse 1). Diese Metaanalyse 1 (Premix Insulin vs. Insulin glargin (Basal)) und die Studie GetGoal-L (Vergleich Lixisenatid vs. Placebo+Basal) flossen in den indirekten Vergleich von Lixisenatid gegen Premix Insulin über den Brückenkomparator Basalinsulin ein (indirekter Vergleich 1). Das Ergebnis dieses indirekten Vergleichs 1 wurde anschließend mit dem direkten Vergleich Basal Bolus vs. Premix Insulin aus der Studie Rosenstock *et al.* (2008) zum indirekten Vergleich 2 von Lixisenatid gegenüber Basal Bolus über den Brückenkomparator Mischinsulin verwendet.

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Safety Population)	Studien-abbrüche auf Grund uner-wünschter Ereignisse	OR	95% KI	ln (OR)	SE [ln (OR)]
Robbins *et al.*, 2007	Premix Insulin	158 (157)	5	5,165	0,596; 44,719		
	Insulin glargin (Basal)	159 (158)	1				
Ligthelm *et al.*, 2011	Premix Insulin	132 (138)	2	0,677	0,111; 4,112		
	Insulin glargin (Basal)	127 (141)	3				
Meta-analyse 1	**Premix Insulin vs. Insulin glargin (Basal)**			**1,71**	**0,235; 12,427**	**0,54**	**1,012**
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid + Basal	328 (329)	26	3,51	1,204; 10,226	1,26	0,546
	Placebo+Basal	167 (167)	4				
Indirekter Vergleich 1	**Lixisenatid vs. Premix Insulin**			**2,05**	**0,215; 19, 564**	**0,72**	**1,15**
Rosenstock *et al.*, 2008	Basal Bolus	187 (187)	2	2,01	0,181; 22,368	0,70	1,229
	Premix Insulin	187 (187)	1				

Indirekter Vergleich 2	**Lixisenatid vs. Basal Bolus**	**1,02**	**0,038; 27,667**	**0,02**	**1,683**

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-166 verwiesen.

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Studienabbrüche auf Grund unerwünschter Ereignisse zeigt keinen Unterschied zwischen den Therapien von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin und Basal Bolus Insulin + Metformin + ggf. Thiazolidinedione (OR 1,02, 95% KI 0,038; 27,575). Siehe dazu auch .

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Robbins *et al.* und Ligthelm *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine mittelmäßige Heterogenität der Ergebnisse (Q = 2; I^2 = 50,1 %; p = 0,157). Die Ergebnisse sind zwar nicht gleichgerichtet aber die geschätzten ORs sind wegen der Größe der Konfidenzintervalle mit sehr viel Unsicherheit behaftet. Auf Grund dieser heterogenen Datenlage wurde die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.8.3.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs

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.

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

Tabelle 4-193: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Referenzen Studien**	**Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin**	**Basalinsulin + OADs**	**Premix Insulin + OADs**	**Basal Bolus Therapie + OADs**
1	GetGoal-L NCT00715624	•	•		
2	Robbins *et al.*, 2007		•	•	
	Ligthelm *et al.*, 2011		•	•	
1	Rosenstock *et al.*, 2008			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

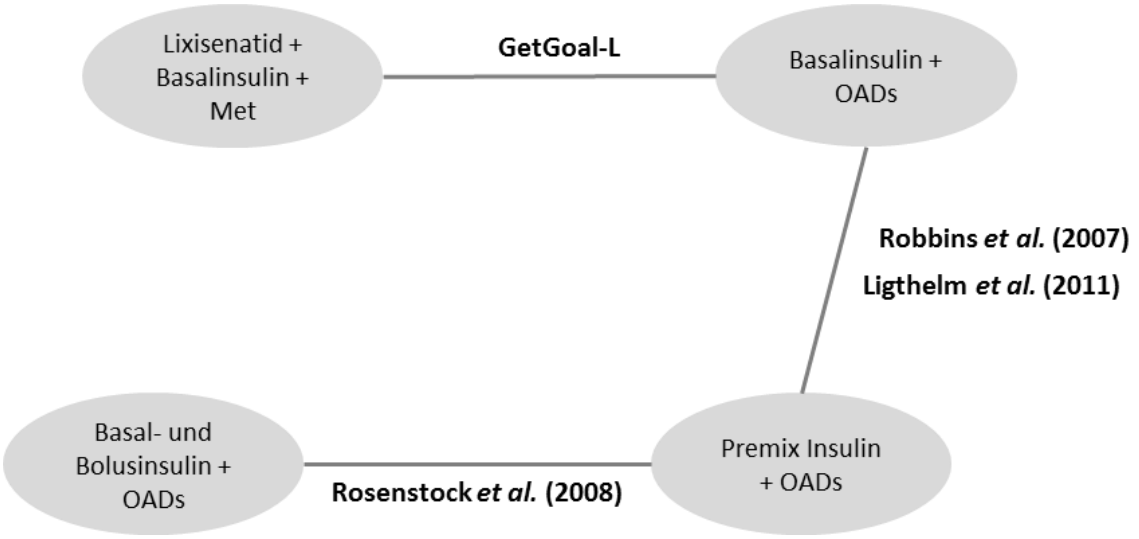

Abbildung 4-29: Netzwerk des indirekten Vergleiches zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Studie Fritsche *et al.* (2010) kann für den indirekten Vergleich zu Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nicht herangezogen werden. Grund hierfür ist die gegenüber den anderen Studien deutlich längere Studiendauer (52 Wochen gegenüber 24 Wochen). Daten zu früheren und damit vergleichbaren Auswertungszeitpunkten konnten der Publikation nicht entnommen werden.

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

Tabelle 4-194: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
GetGoal-L NCT00715624	Die Bezeichnung schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als ein Ereignis, dass zum Tode führte, lebensbedrohend war, der Aufnahme des Patienten in ein Krankenhaus erforderte oder einer Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes, in einer bleibenden oder signifikanten Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung resultierte, eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler war oder ander medizinisch wichtige Ereignisse. Alle unerwünschten Ereignisse wurden erfasst durch Spontanmeldung vom Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studie. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes ungewollte medizinische Ereignis oder jede klinische Beobachtung in Patienten, welche das pharmazeutische Produkt erhalten haben, wobei diese Ereignisse / Beobachtungen nicht einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bedurften. Jede Schwangerschaft wurde als unerwünschtes Ereignis registriert. Studienabbrüche aufgrund von interventionsbedingten AEs (TEAEs) und schweren TEAEs wurden als solche erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurden kodiert nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 13.1). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [*Treatment-emergent adverse events* (TEAEs)] waren definiert als unerwünschte Ereignisse welche sich entwickelten oder verschlechterten (nach Meinung des

	Untersuchers) oder schwerwiegend wurden während der Zeit von der ersten Administration des doppel-blinden zu untersuchenden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels (Zeitraum unter Therapie). Die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit wurden separat erhoben für jede Behandlungsgruppe (Lixisenatid oder Placebo) für die Zeit der Therapie der Gesamtstudiendauer als auch für den 24-Wochenzeitraum (Zeit von der ersten Dosis des zu untersuchenden doppel-blinden Arzneimittels bis 3 Tage nach der letzten Injektion des zu untersuchenden Arzneimittels zur oder vor der Untersuchung 12 / Woche 24), wenn nicht anders vorher spezifiziert. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden gelistet für jeden Patient und zusammengefasst nach Behandlung als Anzahl und prozentualer Anteil. Die Tabellendarstellung folgt hauptsächlich nach MedDRA *primary system organ class* (SOC), *high level group term* (HLGT), *high level term* (HLT) und
Robbins *et al.*, 2007	Die Feststellung von *treatment-emergent adverse events* (TEAEs), schwerwiegenden TEAEs und hypoglykämischer Episoden erfolgte zu jeder Untersuchung.
Ligthelm *et al.*, 2011	Keine näheren Angaben in der Publikation
Rosenstock *et al.*, 2008	Keine näheren Angaben in der Publikation

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

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

Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GetGoal-L NCT00715624	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Robbins *et al.*, 2007	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Ligthelm *et al.*, 2011	niedrig	nein	unklar	unklar	nein	hoch
Rosenstock *et al.*, 2008	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie bereits in Tabelle 4-168 aufgeführt, besteht für alle Studien dieses indirekten Vergleichs ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auch wenn, ausgenommen von GetGoal-L, alle ein offenes Studiendesign aufweisen. Jedoch war aufgrund der Studienmedikation in diesen Studien keine Verblindung möglich. Mit Ausnahme der Studie Ligthelm *et al.* (2011) bleibt auch auf Endpunktebende für die Studien GetGoal-L (NCT00715624), Robbins *et al.* (2007) und Rosenstock *et al.* (2008) ein niedriges Verzerrungspotential bestehen, da jeweils das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren identifizierbar waren (vgl. Tabelle 4-195). Die Einstufung eines hohen Verzerrungspotentials der Studie Ligthelm *et al.* (2011) resultiert in diesem Fall zusammen mit dem offenen Studiendesign aus einer in der Publikation nicht klar definierten Population, in der dieser Endpunkt erhoben wurde. Damit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 4-195).

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

Tabelle 4-196: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Safety Population)	Patienten mit schwer-wiegenden uner-wünschten Ereignissen	OR [b]	95% KI [b]	ln (OR) [b]	SE [b] [ln (OR)]
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid + Basal	328 (328)	12	0,87	0,335; 2,247	- 0,14	0,485
	Placebo+Basal	167 (167)	7				
Robbins *et al.*, 2007	Premix Insulin	158 (157)	11	2,306	0,782; 6,797	-	-
	Insulin glargin (Basal)	159 (158)	5				
Ligthelm *et al.*, 2011	Premix Insulin	132 (138)	14	1,024	0,469; 2,237	-	-
	Insulin glargin (Basal)	127 (141)	14				
Rosenstock *et al.*, 2008	Basal Bolus	187 (187)	13	1,48	0,616; 3,545	0,39	0,447
	Premix Insulin	187 (187)	9				

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-166 verwiesen.

[b] Eigene Berechnungen

Das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist in allen Studien und auch in den einzelnen Medikationsarmen auf einem ähnlichen Niveau und trat bei ca. 5 % der Patienten auf. Einzig in der Studie Ligthelm *et al.* (2011) ist ein leicht erhöhtes Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu verzeichnen. Hier lag der Anteil bei 9,9 % (Insulin glargin) bzw. 10,1 % (Mischinsulin).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Der indirekte Vergleich wurde wie folgt durchgeführt. Zuerst wurden die Studien Robbins *et al.* (2007) und Ligthelm *et al.* (2011) metaanalytisch zusammengefasst (Metaanalyse 1). Diese Metaanalyse 1 (Premix Insulin vs. Insulin glargin (Basal)) und die Studie GetGoal-L (Vergleich Lixisenatid vs. Placebo+Basal) flossen in den indirekten Vergleich von Lixisenatid gegen Premix Insulin über den Brückenkomparator Basalinsulin ein (indirekter Vergleich 1). Das Ergebnis dieses indirekten Vergleichs 1 wurde anschließend mit dem direkten Vergleich Basal Bolus vs. Premix Insulin aus der Studie Rosenstock *et al.* (2008) zum indirekten Vergleich 2 von Lixisenatid gegenüber Basal Bolus über den Brückenkomparator Mischinsulin verwendet.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studienarm [a]	ITT Population (Analysierte Population)	Patienten mit schwer-wiegenden uner-wünschten Ereignissen	OR	95% KI	ln (OR)	SE [ln (OR)]
Robbins *et al.*, 2007	Premix Insulin	158 (157)	11	2,306	0,782; 6,797		
	Insulin glargin (Basal)	159 (158)	5				
Ligthelm *et al.*, 2011	Premix Insulin	132 (138)	14	1,024	0,469; 2,237		
	Insulin glargin (Basal)	127 (141)	14				
Meta-analyse 1	**Premix Insulin vs. Insulin**			**1,40**	**0,647; 3,051**	**0,34**	**0,396**

	glargin						
GetGoal-L NCT00715624	Lixisenatid + Basal	328 (328)	12	0,87	0,335; 2,247	- 0,14	0,485
	Placebo+Basal	167 (167)	7				
Indirekter Vergleich 1	**Lixisenatid vs. Premix Insulin**			**0,62**	**0,181; 2,108**	**- 0,48**	**0,626**
Rosenstock *et al.*, 2008	Basal Bolus	187 (187)	13	1,48	0,616; 3,545	0,39	0,447
	Premix Insulin	187 (187)	9				
Indirekter Vergleich 2	**Lixisenatid vs. Basal Bolus**			**0,42**	**0,093; 1,888**	**- 0,87**	**0,769**

[a] Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in der Tabelle die Studienmedikationen nach den primären Wirkstoffen dargestellt. Für die exakten Medikationen in den Studienarmen sei hier auf Tabelle 4-166 verwiesen.

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt eine statistisch nicht signifikantes geringeres Auftreten bei der Therapie von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin gegenüber Basal-Bolus Insulin + Metformin + ggf. Thiazolidinedione (OR 0,42, 95% KI 0,093; 1,888).

Die Ergebnisse für die Metaanalyse 1 (Robbins *et al.* und Ligthelm *et al.*) wurden auf Homogenität geprüft. Der Test zeigte eine Homogenität der Ergebnisse ($Q = 1;42$; $I^2 = 29,7\ \%$; $p = 0,233$). Die Metaanalyse wurde auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Eine Konsistenzprüfung hinsichtlich einer Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen aus dem direkten Vergleich entfällt, da keines der Teilanwendungsgebiete mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie abgebildet ist.

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.

4.3.2.9 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 4.3.1.3.14.

Da aus den Vollpublikationen der Fremdstudien in den vorgelegten indirekten Vergleichen keine Daten zu Subgruppen extrahiert werden konnten, war es in Folge dessen auch nicht möglich solche Subgruppenanalysen hier zu präsentieren.

4.3.2.10 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.

4.3.2.10.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.10.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

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

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

Tabelle 4-198: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

4.3.2.10.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.10.3.1 <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 4-199: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-200: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.10.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.11 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.10 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Im folgenden Abschnitt sollen zwei nicht adjustierte Vergleiche dargestellt sein, die zur Unterstützung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche zum Teilanwendungsgebiet 3 (vgl. Abschnitt 4.3.2.6) und Teilanwendungsgebiet 5 (vgl. Abschnitt 4.3.2.8) herangezogen werden. Für eine bessere Übersicht wird die Darstellung je Teilanwendungsgebiet in seiner

Gesamtheit erfolgen und sich nicht direkt an die in diesem Abschnitt geforderte Struktur halten.

4.3.2.11.1 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 4.3.2.10 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Siehe Abschnitt 4.3.2.11.3.1.

4.3.2.11.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2.2 zur Verfügung.

Siehe Abschnitt 4.3.2.11.3.1.

4.3.2.11.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.11.3.1 Teilanwendungsgebiet 3 – weitere Untersuchungen

Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Lixisenatid vs. Basalinsulin auf der Grundlage einer oralen antidiabetischen Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus [52]

Zielsetzung

Vergleichende Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Lixisenatid vs. Basalinsulin auf der Grundlage einer Basistherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2D).

Methoden

Dazu wurden individuelle Patientendaten aus acht randomisierten klinischen Studien (RCTs) zur Durchführung einer retrospektiven Analyse herangezogen. Vier RCTs evaluierten die Gabe von Basalinsulin zu einer bereits bestehen Therapie mit oralen Antidiabetika (# 4001, # 4002, # 4012 und # 4013), vier untersuchten die Gabe von Lixisenatid zusätzlich zur Behandlung mit OADs (Get Goal-F1, Get Goal-M, Get Goal-S, Get Goal-P).

Die Patienten aus den acht RCTs wurden in zwei Studienkohorten aufgeteilt. Kohorte 1 besteht aus Patienten, die eine Therapieintensivierung mit Basalinsulin erhalten haben. Kohorte 2 besteht aus Patienten, die eine Therapieintensivierung mit Lixisenatid durchgeführt haben. Demografische Daten und klinische Charakteristika der Patienten, einschließ¬lich Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Diabetesdauer und die bisherige Ein¬nahme oraler Antidiabetika wurden aus den klinischen Studien ermittelt.

Die Ergebnisse des Therapievergleichs (Intent-To-Treat-Populationen) Basalinsulin vs. Lixisenatid zusätzlich zur OAD-Therapie wurden anhand der folgenden Wirksamkeitsparameter ausgewertet: Veränder¬ung der HbA1c-Werte, Nüchternblutzucker-Werte (NBZ), des Körpergewicht und des BMI im Zeitraum zwischen Studienbeginn und -endpunkt. Die Sicherheit der Behandlung wurde anhand folgender Ergebnisgrößen bestimmt: Häufigkeit von Hypoglykämien (in % der Patienten und in Anzahl der Ereignisse/Jahr) differenziert nach schweren Hypoglykämien (Fremdhilfe erforderlich) und symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert <60 mg/dL).

Darüber hinaus wurden Kombinationen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für jede der beiden Behandlungskohorten ausgewertet. Auf der unbereinigten Datenebene wurden alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte paarweise ausgewertet für Patien-ten, die mit Basalinsulin vs. Lixisenatid behandelt wurden. Zusätzlich wurden multivariate Regressionsanalysen durchgeführt, um die bereinigten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte beurteilen zu können. Dabei wurden die Basischarakteristika der Patienten berücksichtigt. Die Messungen innerhalb der Behandlungskohorten wurden anhand von p-Werten miteinander verglichen, die unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests oder einer ANOVA berechnet wurden. Alle deskriptiven statistischen Analysen wurden mithilfe von SAS® 9.2 durchgeführt. Ein p-Wert von 0,05 diente zur Bestimmung der statistischen Signifikanz.

Ergebnisse

Von den in die Vergleichsstudie einbezogenen 3.835 Patienten der klinischen Studien wurden 2.192 mit Basalinsulin behandelt (Kohorte 1) und 1.643 unterzogen sich einer einmal täglichen Injektion von Lixisenatid (Kohorte 2).

Die Patienten in beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich in folgenden Aspekten:

In der Kohorte 2 (Lixisenatide + OAD) hatte ein größerer Anteil der Patienten einen höheren Ausgangs-BMI $\geq$ 35 kg/m^2 (28,12% vs. 11,09%, p<0,0001). Außerdem hatte diese Kohorte ein höheres durchschnittliches Ausgangskörpergewicht (87,93 vs. 80,37 kg, p<0,0001) verglichen mit der Kohorte 1 (Basalinsulin + OAD). Darüber hinaus wiesen die Patienten in der Kohorte 2 (Lixisenatid + OAD) eine kürzere Diabetesdauer (7,45 vs. 9,73 Jahre, p<0,0001) sowie eine kürzere OAD-Behandlungsdauer (4,57 vs. 7,04 Jahre, p<0,0001) verglichen mit der Kohorte 1 (Basalinsulin + OAD) auf.

Basierend auf den Ergebnissen multivariater Regressionsanalysen

- zeigten Patienten, die mit Basalinsulin behandelt wurden, eine größere HbA1c-Reduktion verglichen mit Patienten, die mit Lixisenatid behandelt wurden (geschätzter Unterschied: -0,12%, p=0,0015). Dieser Unterschied ist zwar statistisch signifikant aufgrund seiner geringen Ausprägung jedoch klinisch nicht relevant. Darüber hinaus hatten Patienten, die mit Basalinsulin behandelt wurden eine höhere Chance den Endpunkt HbA1c < 7% zu erreichen [Odds Ratio 1.25 (KI: 1,06; 1,47, p=0,0073)].

- zeigten Patienten, die mit Basalinsulin behandelt wurden eine wesentlich höhere Gewichtszunahme (geschätzter Unterschied: 4,32 kg, p<0,0001).

- hatten Patienten, die mit Basalinsulin behandelt wurden ein erhöhtes Risiko, eine schwere Hypoglykämie zu erleiden [Odds Ratio 42.31 (KI: 5,79; 309,06, p=0,0002)].

- hatten Patienten, die mit Basalinsulin behandelt wurden ein erhöhtes Risiko eine symptomatische Hypoglykämie zu erleiden [Odds Ratio 11.59 (KI: 9,09; 14,78, p=0,0001)].

- hatten Patienten, die mit Basalinsulin behandelt wurden eine verminderte Chance den Endpunkt-HbA1c < 7% ohne symptomatische Hypoglykämien zu erreichen [Odds Ratio 0,46 (KI: 0,39; 0,55, p=0,0001)].

- hatten Patienten, die mit Basalinsulin behandelt wurden eine verminderte Chance den Endpunkt-HbA1c < 7% ohne Gewichtszunahme zu erreichen [Odds Ratio 0,25 (KI: 0,21; 0,31, p=0,0001)].

- hatten Patienten, die mit Basalinsulin behandelt wurden eine verminderte Chance den Endpunkt-HbA1c < 7% ohne symptomatische Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme zu erreichen [Odds Ratio 0,14 (KI: 0,11; 0,19, p=0,0001)]

Limitationen

Die Vergleichsstudie auf Basis individueller Patientendaten weist folgende Einschränkungen auf: Die Randomisierung von Patienten in den klinischen Studien wurde aufgehoben, da die Patientendaten den einzelnen Armen der verschiedenen klinischen Studien entnommen

wurden. Einschränkungen bzgl. der Ergebnisse bestehen auch aufgrund der in den acht Studien untersuchten unterschiedlichen Patiententypen und heterogenen Studiendesigns. Darüber hinaus wurden die Studien in verschiedenen Ländern und zu verschiedenen Zeiten durchgeführt. Die Vergleichbarkeit ist daher ggf. eingeschränkt. Nicht zuletzt basieren die Daten ausschließlich auf Studien des pharmazeutischen Unternehmers.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Analyse stehen in Einklang mit den Ergebnissen des adjustierten Vergleichs im Teilanwendungsgebiet 3. Die Vorteile einer Therapieintensivierung mit Lixisenatid gegenüber einer Therapieintensivierung mit Basalinsulin zeigen sich in beiden Untersuchungen gleichermaßen. Der Vorteil erstreckt sich vor allem auf eine deutliche Reduktion hypoglykämischer Ereignisse sowie eine klinisch relevante Gewichtsabnahme, beides wiederum wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Obwohl sich die beiden Analysen (naiver indirekter Vergleich vs. adjustierter indirekter Vergleich) in ihren methodischen Ansätzen unterscheiden, führen sie in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Hypoglykämie- und Gewichtsreduktion, kombinierte Endpunkte) zu einem konsistenten Ergebnis, nämlich zu einem statistisch signifikanten Vorteil von Lixisenatid gegenüber Basalinsulin. Wenn demnach unterschiedliche Methoden zu einem tendenziell gleichen Ergebnis führen, spricht dies nach den Kausalitätskriterien von Hill für eine belastbare und verallgemeinerbare Schlussfolgerung.

Einzelheiten zur Durchführung sowie zur Ergebnisdarstellung der Analyse können dem technischen Abschlussbericht entnommen werden [52].

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

Tabelle 4-201: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.11.3.2 Teilanwendungsgebiet 5 – weitere Untersuchungen

Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination aus Basalinsulin plus Lixisenatid im Vergleich zu einer Basal-Bolus Therapie (ICT) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Ergebnisse einer IPD-Analyse [53]

Einleitung

Die evidenzbasierten Therapieleitlinien der DDG sowie der IDF empfehlen einen HbA1c-Zielwert von < 6,5 Pro¬zent bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Unmittelbar nach der Diagnose soll die medikamentöse Behandlung mit Metformin, zusätzlich zur Basistherapie aus sportlicher Betätigung und Ernährungsumstellung, begonnen werden.

Falls nach 3–6 Monaten der HbA1c-Zielwert noch im Bereich von ≥ 6,5 Prozent und < 7,5 Prozent liegt, empfiehlt die deutsche evidenzbasierte Therapieleitlinie die Kombination mit einem weiteren oralen oder injizierbaren Antidiabetikum. Bei einem HbA1c oberhalb von 7,5 Prozent soll sofort eine Kombinationstherapie aus oralen oder injizierbaren Antidiabetika und Insulin erfolgen. Wird das HbA1c-Ziel < 6,5 Prozent z.B. mit einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) oder einer inkretinunterstützten Insulintherapie (ISI) nicht erreicht, muss die Behandlung intensiviert werden. Dazu wird ein Basalinsulin mit mehreren Bolusinsulingaben (ICT) kombiniert.

Lixisenatid ist ein neuer prandialer GLP-1-Rezeptoragonist, der kürzlich von der EMA zugelassen wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lixisenatid 20 µg einmal täglich bei Patienten mit T2DM wurde in einer Reihe von randomisierten, placebokontrollierten Studien (RCTs) untersucht. Das dazugehörige Forschungsprogramm ist als GetGoal-Studienprogramm bekannt. Im Rahmen des GetGoal-Studienprogramms wurde Lixisenatid als Monotherapie, als Kombinationstherapie zu oralen Antidiabetika (OADs) und als Zusatztherapie zu Basalinsulin untersucht.

Drei Studien (GetGoal-L, GetGoal-Duo1 und GetGoal-L Asia) wurden in Studienpopulationen durchgeführt, in denen mit einer basalunterstützten oralen Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle mehr erreicht werden konnte. In all diesen placebokontrollierten Studien führte die Zugabe von Lixisenatid zu signifikanten zusätzlichen Verbes-

serungen der HbA1c-Werte, der postprandialen Blutzuckerkontrolle sowie zu einem moderaten Gewichtverlust.

In den bisherigen klinischen Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Basalinsulin plus Lixisenatid (ISI) noch nicht direkt mit einer Basal-Bolus-Therapie (ICT) verglichen. In der vorliegenden Analyse wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Lixisenatid als Begleitbehandlung zu Basalinsulin mit der Sicherheit und Wirksamkeit der Basal-Bolus-Therapie anhand von individuellen Patientendaten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers verglichen.

Zielsetzung

Vergleichende Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Basalinsulin plus Lixisenatid (Kohorte 1) im Vergleich zu einer Basal-Bolus-Therapie (Kohorte 2) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2D), deren Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Wert) mit einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) nicht mehr ausreichend sichergestellt werden kann.

Methodik

Zur Durchführung der retrospektiven Analyse wurden individuelle Patientendaten aus sechs randomisierten klinischen Studien (RCTs) herangezogen. Zwei RCTs evaluierten die Gabe von Basalinsulin plus Lixisenatide (GetGoal-L, GetGoal-Duo1), vier Studien untersuchten die Basal-Bolus-Therapie (# 3002,# 3005, # 3502 und # 3511). GetGoal-L Asia wurde in dieser Analyse nicht berücksichtigt, da die Studie mit asiatischen Teil-nehmern durchgeführt wurde, die sich in ihren Patientenmerkmale zu sehr von denen der anderen Studien unterschieden.

Die Patienten aus den sechs RCTs wurden in zwei Studienkohorten aufgeteilt. Kohorte 1 besteht aus den Patienten, die eine Therapieintensivierung mit Lixisenatid erhalten haben. Kohorte 2 besteht aus Patienten, die eine Therapieintensivierung mit Bolusinsulin durchgeführt haben. Demografische Daten und klinische Charakteristika der Patienten, einschließlich Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Diabetesdauer und die bisherige Antidiabetikatherapie wurden aus den klinischen Studien ermittelt (Tabelle 1).

Die Wirksamkeitsparameter des Therapievergleichs (Intent-To-Treat- bzw. per Protokoll-Populationen) wurden anhand der Differenzen folgender Ergebnisgrößen ausgewertet: Veränderung der HbA1c-Werte, der Nüchternblutzucker-Werte (NBZ), der zweistündigen postprandialen Plasma-Glukosespiegel (PPG), des Körpergewichts, des BMI sowie der Basalinsulindosen im Zeitraum zwischen Studienbeginn und -endpunkt.

Die Sicherheit der Behandlung wurde anhand folgender Ergebnisgrößen bestimmt: Häufigkeit von Hypoglykämien (in % der Patienten und in Anzahl der Ereig¬nisse/Jahr) differenziert nach schweren Hypoglykämien (Fremdhilfe erforderlich) und symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert <60 mg/dL). Die Häufigkeiten der dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien wurden für beide Studienkohorten mithilfe der in den klinischen Studien dokumentierten Daten ausgewertet.

Sowohl die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die eine Hypoglykämie hatten, und der Mittelwert ± Standardabweichung und die Mediane der Ereignisse pro Jahr wurden ausgewertet.

Eine univariate Analyse wurde verwendet, um beschreibende Informationen für die Gesamtpatientenpopulation in der Kohorte 1 (Basalinsulin plus Lixisenatid) und in der Kohorte 2 (Basal-Bolus-Therapie) zu liefern. Patienten in der Kohorte 1 (Basalinsulin + Lixisenatid) wurden basierend auf der Methode des „Propensity Score Matching" mit Patienten in der Kohorte 2 (Basal-Bolus-Therapie) „gepaart". Eine multivariate Regressionsanalyse (logistische Regression, allgemeines lineares Modell) wurde verwendet, um die adjustierten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die Gesamtpopulation und die gepaarten Populationen auszuwerten. Ein p-Wert von 0,05 diente zur Bestimmung der statistischen Signifikanz. Alle statistischen Analysen wurden mithilfe der statistischen Analyse-Software (SAS®) 9.2 durchgeführt.

Ergebnisse

Von den 1.684 Patienten der klinischen Studien, die in die Gesamtkohorte einbezogen wurden, wurden 519 mit Basalinsulin plus Lixisenatid (Kohorte 1) behandelt und 1.165 Patienten erhielten eine Basal-Bolus-Therapie (Kohorte 2). In der Gesamtpopulation gab es, mit Ausnahme des Geschlechts, zahlreiche signifikante Unterschiede in den Patientenmerkmalen zwischen den Gruppen (Tabelle 2).

Von den in die Gesamtkohorte einbezogenen Patienten wurden 201 Patienten in der Basalinsulin + Lixisenatid Kohorte mit 201 Patienten in der Basal-Bolus-Kohorte „gematcht". Der Propensity-Score-Grenzwert (0,15) wurde auf Grundlage der Gesamt¬verteilung der Propensity Scores der zwei Patientenkohorten ausgewählt und wurde so festgelegt, dass er ausgeglichene Patientenkohorten nach dem Matching ermöglicht. Dies zeigt sich in den statistisch nicht signifikanten Unterschieden der Patientenmerk-male zwischen den beiden „gepaarten" Patientenkohorten. Die statistische Ähnlichkeit der meisten Kovariablen nach Propensity Score Matching deutet darauf hin, dass die „Paarung" im Allgemeinen gut und ausgeglichen war. In der gepaarten Population gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten im Hin¬blick auf Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, Diabetesdauer, bisherige Dauer der Insulin¬therapie und mittlerer Ausgangs-HbA1c, NBZ und PPG (Tabelle 2).

- In der „gepaarten" Population war die durchschnittliche Reduktion des HbA1c-Wertes signifikant niedriger bei Patienten in der Kohorte 1 (Basalinsulin + Lixisenatid) als für diejenigen in der Kohorte 2 (Basal-Bolus-Therapie). Durchschnittliche Veränderung verglichen mit dem Ausgangswert ± SD: –0,60% ± 0,99 vs. –0,94% ± 1,02; p=0,0008 (Tabelle 3).

- Der NBZ wurde durch die Basal + Lixisenatid-Therapie signifikant weniger stark reduziert verglichen mit der Basal-Bolus-Therapie: Durchschnittliche Veränderung

verglichen mit dem Ausgangswert ± SD: –1,80 mg/dL ± 56,74 vs. –15,59 mg/dL ± 56,60; p=0,0160 (Tabelle 3).

- Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten bei der Reduktion des PPG. Durchschnittliche Veränderung verglichen mit dem Ausgangswert ± SD:–32,83 mg/dL ± 75,92 für Basalinsulin + Lixi-senatid vs. –32,52 mg/dL ± 59,53 für Basal-Bolus-Therapie; (Tabelle 3).

- Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in Bezug auf die Gewichtsveränderung. Basal + Lixisenatid führte zu einer Reduktion um –1,21 kg ± 2,75 verglichen mit einer Zunahme von +2,36 kg ± 4,24 bei der Behandlung mit der Basal-Bolus-Therapie; p<0,0001 (Tabelle 3).

- Am Ende der Studie war die durchschnittliche Basalinsulindosis signifikant niedriger bei Patienten in der Basal + Lixisenatid Kohorte verglichen mit derjenigen in der Basal-Bolus-Kohorte. Durchschnittliche Veränderung verglichen mit dem Ausgangswert ± SD: 0,31 U ± 7,75 vs. 16,33 U ± 25,97; p<0,0001.

- In der „gepaarten" Patientenpopulation waren schwere Hypoglykämien signifikant seltener bei Patienten, die mit Basal + Lixisenatid behandelt wurden, als bei Patienten, die mit einer Basal-Bolus-Therapie behandelt wurden (0,5% vs. 3,98; p=0,0183) (Tabelle 3).

- Es zeigte sich auch eine signifikant geringere Inzidenz von dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien bei Behandlung mit Basal + Lixisenatid verglichen mit einer Basal-Bolus-Therapie (22,89% vs. 61,69, p<0,0001), und somit traten signifikant weniger Hypoglykämien pro Jahr auf (Tabelle 3).

- Die Gesamthäufigkeit von therapiebedingten Nebenwirkungen TEAEs) war bei der Therapie mit Basalinsulin + Lixisenatid und der Basal-Bolus-Behandlung vergleichbar (73,13% vs. 73,37; p = nicht signifikant), während die Inzidenz von schwerwiegenden therapiebedingten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Basalinsulin + Lixisenatid behandelt wurden niedriger war (3,48 vs. 10,05% für die Basal-Bolus-Therapie; p=0,0089). Die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen war signifikant höher in der Basalinsulin + Lixisenatid Kohorte verglichen mit der Basal-Bolus-Kohorte (Übelkeit: 23,88 vs. 2,51%, p<0,0001; Erbrechen: 5,97 vs. 0,50%, p=0,0020). Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Durchfall. Es gab keine Todesfälle.

Schlussfolgerungen

Die für die Gesamtpopulation durchgeführten multivariaten Regressionsanalysen zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied im HbA1c-Wert zwischen Basalinsulin + Lixi-senatid und der Basal-Bolus-Therapie (geschätzter Behandlungsunterschied 0,18% (p=0,0030). Es gab einen signifikanten Unterschied zugunsten der Basalinsulin + Lixi-senatid-Behandlung hinsichtlich der Gewichtsveränderung, mit einer geschätzten Differenz

von –2,76 kg (p<0,0001) (Tabelle 4). Verglichen mit der Basalinsulin + Lixi-senatid Kohorte hatten Patienten in der Basal-Bolus-Kohorte ein signifikant höheres Risiko eine symptomatische Hypoglykämie zu erleiden (OR 6,85 ; p<0,0001).

In den „gepaarten" Populationen führte Basalinsulin + Lixisenatid zu einer weniger signifikanten Reduktion des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) verglichen mit Basal-Bolus (durchschnittliche Veränderung: –0,60 vs. –0,94%; p=0,0008). Basalinsulin + Lixisenatid führte dagegen zu einem signifikant niedrigeren Risiko eine symptomatische Hypoglykämie zu erleiden (22,89 vs. 61,69%, p<0,0001) und einer signifikanten Abnahme des Körpergewichts (–1,21 vs. +2,36 kg, p<0,0001) verglichen mit der Basal-Bolus-Therapie. Die Inzidenz von schwerwiegenden therapiebedingten Nebenwirkungen war bei mit Basalinsulin + Lixisenatid behandelten Patienten deutlich geringer: 3,48% versus 10,05% bei Behandlung mit Basal-Bolus (p=0,0089).

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Analyse stehen in Einklang mit den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs im Anwendungsgebiet 5. Der Vorteil von Lixisenatid erstreckt sich vor allem auf eine deutlichere Reduktion hypoglykämischer Ereignisse sowie eine vergleichbar ausgeprägte klinisch relevante Gewichtsabnahme, beides wiederum wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Obwohl sich die beiden Analysen (naiver indirekter Vergleich vs. adjustierter indirekter Vergleich) in ihren methodischen Ansätzen unterscheiden, führen sie in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Hypoglykämie- und Gewichtsreduktion) zu einem konsistenten Ergebnis, nämlich zu einem klinisch relevanten Vorteil von Lixisenatid gegenüber Basalinsulin. Wenn demnach unterschiedliche Methoden zu einem tendenziell gleichen Ergebnis führen, spricht dies nach den Kausalitätskriterien von Hill für eine belastbare und verallgemeinerbare Schlussfolgerung.

Einzelheiten der Ergebnisdarstellung können den beigefügten Tabellen entnommen werden (Anhang) [53].

4.3.2.11.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Es wurden keine Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt durchgeführt.

4.3.2.12 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.10 und 4.3.2.11) 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.

Der Zusatznutzen von Lixisenatid stellt sich in den unterschiedlichen Teilanwendungsgebieten wie folgt dar:

1a Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoffe nicht kontraindiziert)

Für das Teilanwendungsgebiet 1a (Lixisenatid + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin) liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Deshalb wurde ein indirekter Vergleich über die Brückenkomparatoren Sitagliptin + Metformin bzw. Exenatide + Metformin durchgeführt. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio) von Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff, dass ein Patient mindestens eine symptomatische Hypoglykämie erfährt, beträgt OR = 0,089 (95% KI: [0,009; 0,897]; p = 0,040). Der Unterschied der durchschnittlichen Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert der beiden Interventionen beträgt - 3,297 kg (95% KI: [- 4,174; - 2,420]; p < 0,001). Die Senkung des HbA1c ist mit durchschnittlich 0,159 % (95% KI: [- 0,044; 0,363]; p = 0,124) geringfügig aber statistisch nicht signifikant stärker bei einer Therapie mit Sulfonylharnstoff gegenüber Lixisenatid. Zu allen anderen relevanten Endpunkten (unerwünschte Ereignisse) sind die Unterschiede ebenfalls statistisch nicht signifikant.

1b Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoffe kontraindiziert)

Für das Teilanwendungsgebiet 1b liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (NPH) + Metformin vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen.

2a Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (Metformin nicht kontraindiziert)

Für das Teilanwendungsgebiet 2a liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Metformin + Sulfonylharnstoff vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen.

2b Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (Metformin kontraindiziert)

Für das Teilanwendungsgebiet 2b liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen.

3 Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff

Für das Anwendungsgebiet 3 (Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff) liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff (basalunterstützte orale Therapie / BOT) vor. Daher wurde ein indirekter Vergleich zu

Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff über die Brückenkomparatoren Placebo (+ Metformin + Sulfonylharnstoff), Exenatide (+ Metformin + Sulfonylharnstoff) sowie Insulin glargin (+ Metformin + Sulfonylharnstoff) durchgeführt. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio) von Lixisenatid vs. NPH, dass ein Patient mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie erfährt, beträgt OR = 0,46 (95% KI: [0,219; 0,958]; p = 0,039), für Hypoglykämien jedweder Art beträgt das OR = 0,38 (95% KI: [0,165; 0,853]; p = 0,021). Der Unterschied der durchschnittlichen Veränderung des Körpergewichts zum Ausgangswert beträgt - 3,62 kg (95% KI: [- 5,855; - 1,379]; p = 0,002). Die Senkung des HbA1c ist durchschnittlich 0,07 % (95% KI: [- 0,263; 0,407]; p = 0,682) stärker bei einer Therapie mit Humaninsulin (NPH) gegenüber Lixisenatid. Zu allen anderen relevanten Endpunkten sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

4 Lixisenatid + Basalinsulin

Für das Teilanwendungsgebiet 4 liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (ICT: Normalinsulin + NPH-Insulin; ggf. in Kombination mit Metformin) vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen.

5 Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin

Für das Teilanwendungsgebiet 5 wurde über die Brückenkomparatoren Basalinsulin und Mischinsulin ein indirekter Vergleich von Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin versus Humaninsulin (ICT: Normalinsulin + NPH-Insulin;, ggf. in Kombination mit Metformin) durchgeführt. Der Unterschied der durchschnittlichen Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert beträgt - 3,48 kg (95% KI: [- 4,776; - 2,184]; p < 0,001). Die Senkung des HbA_{1c} ist mit durchschnittlich 0,19 % (95% KI: [- 0,220; 0,604]; p = 0,366) geringfügig und statistisch nicht signifikant weniger stark ausgeprägt unter Lixisenatid als unter einer ICT. Zu allen anderen relevanten Endpunkten waren die Unterschiede ebenfalls nicht statistisch signifikant.

6 Lixisenatid + Basalinsulin + Sulfonylharnstoff

Für dieses Anwendungsgebiet besitzt Lixisenatid keine Zulassung; eine Darstellung der Effektunterschiede zu der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt daher.

7 Lixisenatid + Metformin

Für das Teilanwendungsgebiet 7 liegt eine direkte Vergleichsstudie gegen Exenatide + Metformin vor. Die Ergebnisse der relevanten Subgruppe der Patienten mit BMI > 30 kg/m2 zeigen einen deutlichen Unterschied im Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zu Gunsten von Lixisenatid: OR = 0,385 (95% KI: [0,172; 0,862]; p = 0,020). Die Senkung des HbA1c ist mit einer Differenz der LS Mittelwerte gegenüber Exenatide von 0,17 % (95% KI: [0,002; 0,335]; p = 0,045) geringfügig schlechter unter

Lixisenatid ebenso wie die Gewichtsentwicklung von 1,261 kg (95% KI: [0,491; 2,030]; p = 0,001).

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.

Die Nachweise zum Zusatznutzen beruhen hauptsächlich auf indirekten Vergleichen mit einem Mix aus doppelblinden und offenen RCTs. Auch sind die Verzerrungspotentiale unterschiedlich ausgeprägt, so dass die Aussagekraft der hier geführten Zusatznutzenbewertung als niedrig zu werten ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Hypoglykämie ist die gefährlichste Nebenwirkung der Diabetes mellitus Behandlung und ist damit gleichzeitig der wichtigste limitierende Faktor in der Erreichung der normnahen Glukosehomöostase [54]. Wiederkehrende Hypoglykämien sind ihrerseits der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung weiterer schwerer Hypoglykämien, da sie zu einer abgeschwächten hormonellen Gegenregulation und Hypoglykämiewahrnehmung führen. Darüber hinaus nimmt das Hypoglykämierisiko mit zunehmender Erkrankungsdauer und höherem Lebensalter zu. Dies kommt bei der demographischen Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland erschwerend hinzu [55]. Patienten mit einer manifesten Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sind besonders gefährdet, eine schwere Unterzuckerung zu erleiden, bei der sie sich selbst nicht mehr helfen können und deshalb auf Fremdhilfe angewiesen sind.

Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko gefährden sich selbst oder andere z.B. bei gewöhnlichen Tätigkeiten im eigenen Haushalt wie dem Stehen auf einem Stuhl/Leiter um eine Glühbirne auszuwechseln oder z.B. im Straßenverkehr. Unterzuckerungen tragen langfristig das Risiko der Beeinträchtigung von Hirnfunktionen und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Mortalität in sich [56]. Dieser Zusammenhang zwischen Hypoglykämiehäufigkeit und Zunahme der Mortalität konnte in zwei großen Interventionsstudien – ACCORD und VADT – dokumentiert werden, bei denen ältere Typ-2-Diabetiker normnah behandelt wurden.

Die Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) – Studie untersuchte den Effekt einer intensiven Einstellung des Blutzuckers, des Blutdrucks sowie der Lipide auf makrovaskuläre Komplikationen im Vergleich zu einer Standardtherapie, wobei die Verbesserung der Ausgangswerte recht aggressiv angegangen wurde. Aufgrund einer erhöhten allgemeinen Mortalität in der antihyperglykämisch intensiv behandelten Gruppe wurde dieser Therapiearm der Studie nach 3,5 Jahren vorzeitig abgebrochen. Speziell für die kardiovaskuläre Mortalität konnte dabei jedoch gezeigt werden, dass eine intensive Einstellung diese gegenüber einer Standardtherapie minimiert.

Insgesamt 10.251 Patienten wurden in 77 Zentren in den USA und Kanada rekrutiert. Die intensiv behandelte Gruppe in der ACCORD – Studie hatte eine im Vergleich zur Standardtherapie eine um den Faktor 3,1 erhöhte Rate an schweren Hypoglykämien, insgesamt erlitten 16,2% der Patienten in dieser Gruppe eine schwere Hypoglykämie. Die mittlere Gewichtszunahme der Patienten in der ACCORD-Studie betrug 3,5 kg, 27,8 % der Patienten wiesen eine Gewichtszunahme von > 10 kg auf. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Art und Weise der Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie (z.B. weniger aggressiv, Minimierung der Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme oder Hypoglykämien) von ent-scheidender Bedeutung für den Therapieerfolg ist weniger die Intensivierung an sich [57, 58].

An der VADT-Studie (Veterans Affairs Diabetes Trial) nahmen 1.791 US-Veteranen (1.739 Männer und 52 Frauen) mit einem unzureichend eingestellten Typ 2 Diabetes teil. Eine intensiv therapierte Gruppe mit strenger Blutzuckereinstellung und eine Standard-Gruppe, in der höhere HbA1c-Werte akzeptiert wurden. Beide Gruppen erhielten eine kombinierte antidia¬be-tische Behandlung mit Metformin plus Rosiglitazon (bei BMI > 27 kg/m2) oder Glimepirid plus Rosiglitazon (bei BMI < 27 kg/m2). Während in der intensivierten Gruppe maximale Medikamentendosen verabreicht wurden, erhielt die Standard-Gruppe „nur" halbmaximale Dosen. Wurden die angestrebten HbA1c-Zielwerte nicht erreicht (intensivierte Gruppe: < 6,0%; Standard-Gruppe: < 9,0%) war auch eine Behandlung mit Insulin möglich. Die Ergebnisse der VADT-Studie zeigen, dass eine möglichst optimale Blutzuckereinstellung beim Typ 2 Diabetes wichtig ist, aber nicht ausreicht. Um das meist gleichzeitig erhöhte Herzkreislaufrisiko in den Griff zu bekommen, ist die Kontrolle und ggf. Behandlung möglichst vieler Risikofaktoren notwendig wie z.B. Bluthochdruck, Übergewicht (v. a. im Bauchbereich), eine verstärkte Blut¬gerinnungsneigung und ungünstige Fettwerte [59, 60].

Leichte Hypoglykämien können in der Regel durch die Betroffenen selbst behandelt werden, indem z.B. rasch resorbierbare Kohlehydrate zugeführt werden. Anders bei denn schweren Hypoglykämien. Hier spielen Angehhörige eine wichtige Rolle, um z.B. rasch eine intramuskuläre Glukagoninjektion zu verabreichen.

Das Hypoglykämierisiko ist unter den verschiedenen Antidiabetika unterschiedlich stark ausgeprägt und kann durch die Kombination bestimmter Wirkstoffe noch verstärkt werden.

Vom Wirkansatz betrachtet, können mit relativen Überdosierungen von Metformin, Acarbose, DPP-4-Hemmern und Pioglitazon keine Hypoglykämien ausgelöst werden. Allein Sekretagoga wie die Sulfonylharnstoffe und die Glinide können bei inadäquater Glukosezufuhr über die Nahrung die Gefahr einer Hypoglykämie verursachen und sind insbesondere über die damit einhergehende Prolongation des Effektes gefährlich.

Lixisenatid gehört zur Stoffklasse der GLP-1-Rezeptoragonisten, so dass im klinischen Alltag auch hier wenige bis keine Hypoglykämien zu erwarten sind. Aufgrund des Wirkansatzes lösen GLP-1-Rezeptoragonisten keine Hypoglykämien aus, auch wenn durch Insulinsezernierende Begleitmedikation ein Risiko für Hypoglykämien auch unter GLP-1-Rezeptoragonisten besteht.

Unter dem Gesichtspunkt, dass die Nebenwirkung Hypoglykämie in der Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Erreichung der Therapieziele minimal gehalten werden soll, ist es sinnvoll antidiabetische Substanzen mit einem geringen Hypoglykämierisiko einzusetzen. Nach Versagen der Therapie mit oralen Antidiabetike kann entweder ein Basalinsulin (bevorzugt ein humanes Basalinsulin) oder ein GLP-1-Rezeptoragonist wie Lixisenatid hinzugefügt werden. Der Berichtsplan des IQWiG zu langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 dokumentiert die Vorteile im Hinblick auf die Häufigkeiten von Unterzuckerungen, nachgewiesen durch Evidenz der Klasse 1a. Insbesondere für humanes Basalinsulin gibt es auch nach IQWIG-Bewertung aber schon im Vergleich mit analogem Basalinsulin Hinweise für eine erhöhte Rate an Hypoglykämien, so dass diese

Substanzgruppe gegenüber GLP-1-Rezeptoragonisten mit geringen Raten an Hypoglykämien deutlich im therapeutischen Nachteil liegt.

Bei der Betrachtung der Raten an Hypoglykämien im Rahmen der Insulintherapie gibt es auch Unterschiede zwischen kurzwirksamen (Normal-) und langwirksamen (Basal-) Insulinen. Durch die rapide Wirkung kurzwirksamer Insuline nach der Mahlzeit ist hier eine Abhängigkeit zur adäquat zugeführten Menge an Kohlenhydraten besonders wichtig und eine Fehleinschätzung im therapeutischen Alltag besonders dramatisch mit einer erhöhten Rate an Hypogylkämien verknüpft. Insofern ist es bei gleich hoher anzunehmender Rate an Hypoglykämien im Falle der Verwendung des gleichen Basalinsulins in der Kombination vorzuziehen, diese „Grundrate“ nicht durch kurzwirksame Mahlzeiteninsuline zu erhöhen, sondern eher die bestehende Rate durch die Zugabe von GLP-1-Rezeptoragonisten wie Lixisenatid neutral zu halten.

Wie viele Typ-2-Diabetiker können in Deutschland von einem verminderten Risiko einer Hypoglykämie profitieren?

Diesbezüglich kann auf die Risikopopulation verwiesen werden, die von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA und dem BfArM in der Fachinformation von Insulin glargin im Abschnitt 4.4 „folgende Risikofaktoren für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko“ definiert ist. Bei bestimmten Risikogruppen können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert oder abgeschwächt sein oder ganz fehlen.

Dazu zählen Patienten,

– bei denen sich die Blutzuckereinstellung deutlich verbessert hat,

– bei denen sich eine Hypoglykämie langsam entwickelt,

– die älter sind,

– die von tierischem Insulin auf Humaninsulin umgestellt worden sind,

– bei denen eine autonome Neuropathie vorliegt,

– bei denen die Diabeteserkrankung schon lange besteht,

– die an einer psychiatrischen Erkrankung leiden,

– die gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln behandelt werden

Aus Fachinformation und Expertenmeinung ergeben sich 9 relevante Risikofaktoren für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko:

1.) verbesserte Blutzuckereinstellung mit einer HbA1c Absenkung um 1,5 %

2.) Alter über 75 Jahre

3.) Autonome Neuropathie

4.) Diabetesdauer über 5 Jahre

5.) Psychiatrische Erkrankung

6.) Komedikation gemäß FI

7.) Niereninsuffizienz

8.) Hyperthyreose

9.) Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine Analyse der Disease Analyzer Datenbank im Hinblick auf die Prävalenz der o.g. Risikofaktoren zeigte folgend Ergebnisse:

Es konnten Daten aus 1.072 Praxen von 1.341 Ärzten mit insgesamt 2.343.822 Patienten, darunter 32.545 GKV Versicherte, die längerfristig mit Insulin behandelt wurden, ausgewertet werden. In der Datenbank sind Informationen über Diagnosen, Verordnungen, Risikofaktoren und Laborwerte enthalten. Die Daten stammen von niedergelassenen Allgemein- und Fachärzten. Methodik und Repräsentativität der Analyse sind einem peer reviewed Journal publiziert.

Selbst wenn man sehr konservativ vorgeht und postuliert dass mindestens vier Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen müssen damit das Hypoglykämierisiko relevant erhöht ist findet man, dass ca. 20% aller Typ-2-Diabetiker eine solche Risikokonstellation aufweisen (6.514 von 32.545 Patienten). Dieses Ergebnis von IMS Health fügt sich gut in andere publizierte Daten ein: 26% Typ1 Diabetiker (Publikation Holstein aus dem Jahr 2003) 10 bzw. 25 % in Pramming aus 1991 [61].

Die aktuelle Analyse sowie publizierte Daten sprechen somit für die Annahme, dass über 20 Prozent der insulinbehandelten Diabetiker in besonderem Maß von Hypoglykämien bedroht sind. Einerseits, weil sie die Unterzuckerungen nicht deutlich genug wahrnehmen, oder weil durch Krankheit oder Medikamentengabe eine veränderte Nahrungsaufnahme oder eine Wirkungsverstärkung der Antidiabetika auftreten kann.

Übergewicht und Insulinresistenz sind eng miteinander verbunden. Diabetes mellitus vom Typ 2 entsteht, wenn eine ungenügende Wirkung von Insulin in den peripheren Zielorganen durch die Insulinsekretion der pankreatischen β-Zelle nicht mehr gegeben ist und es im Verlauf zu einem progredienten Versagen der insulinproduzierenden ß-Zellen kommt. Studienergebnisse am Menschen zeigen, dass sowohl Lipide als auch Kohlenhydrate eine pathogenetische Rolle spielen. Die Diabetesentstehung wird durch eine Erhöhung des Fettanteils in der Nahrung erheblich beschleunigt, während Kohlenhydratrestriktion schützend wirkt. In prospektiven Kohortenstudien ist das Diabetesrisiko mit der Masse des abdominalen Fetts korreliert und schon eine moderate Senkung des Körpergewichts - 3 bis 4

kg - reduziert das Risiko deutlich (um 60 %). Die wissenschaftliche Literatur und die Erfahrung zeigen, dass eine anhaltende Gewichtsreduktion durch lebenstilverändernde Maßnahmen langfristig in der Mehrzahl der Fälle nicht erreichbar ist.

Eine erfolgreiche pharmakologische Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus hat somit neben der Wiederherstellung der normnahen Glukosehomöostase auch den Aspekt der Gewichtsreduktion bzw. Gewichtsneutralität zu erfüllen.

Die Gewichtsveränderung ist unter den verschiedenen Antidiabetika unterschiedlich stark ausgeprägt und kann durch die Kombination bestimmter Wirkstoffe günstig beeinflusst werden.

Metformin, Acarbose und DPP-IV Hemmer sind gewichtsneutral. Glitazone sind hingegen mit dem Risiko der Wassereinlagerung in die Gewebe verbunden, mit der Konsequenz der Gewichtszunahme und assoziiertem kardiovaskulärem Risiko.

Gegen Sulfonylharnstoffe sind eine Reihe von Kontraindikationen und Unverträglichkeiten beschrieben. Sulfonylharnstoffe sind insbesondere dann kontraindiziert, wenn ein erhöhtes zusätzliches Risiko von Hypoglykämien und kardiotoxische Effekte bestehen. Nach Angaben der DDG weisen 25% der OAD Patienten eine Metforminunverträglichkeit auf. Ca. 40% aller Metformin- Patienten sind aufgrund von Risikofaktoren keine optimalen Patienten für den Einsatz von Sulfonylharnstoffen.

Die Evidenz der Sulfonylharnstoffe basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der UKPD - Studie. Die Validität der Studie wird allerdings in der Wissenschaft kontrovers diskutiert, auch das IQWIG erachtet das Verzerrungspotential der Studie als hoch. Die UKPD- Studie belegt einzig die klinische Bedeutung einer Blutzuckeroptimierung (unabhängig von der dafür angewendeten antihyperglykämischen Substanz) hinsichtlich der Entwicklung von mikrovaskulären Komplikationen. Durch eine später hinzugefügte Metformin-Subgruppe lässt sich ein positiver Effekt auf die Entwicklung diabetischer Komplikationen aber nur für die Metformintherapie ableiten, nicht für eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Für die Kombination von Sulfonylharnstoffen und Metformin wurden im Gegensatz Hinweise auf eine Zunahme der Mortalität beobachtet [62].

Weitere Evidenz für die Risiken einer Sulfonylharnstofftherapie ergibt die retrospektive Analyse von 250.000 Krankenakten von US Veteranen. Unter der Therapie mit den eingesetzten Sulfonylharnstoffen ergaben sich 21% mehr Todesfälle oder Krankenhausbehandlungen wegen Herzinfarkt oder Schlaganfall als unter Metformin. 18

Das Risiko für eine erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Sterblichkeit wird durch eine aktuelle Metaanalyse von 551,912 Patienten aus Sulfonylharnstoff -Studien unterstrichen. (Gesammtsterblichkeit OR = 1.92, 95% confidence interval (CI) = 1.48–2.49; CV Sterblichkeit OR = 2.72, 95% CI = 1.95–3.79] [63].

Die genannten Einwände gegen Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten müssen bei einer AMNOG Bewertung berücksichtigt werden. Nach Versagen

von Sulfonylharnstoffen können diese keine zweckmäßige Vergleichstherapie mehr darstellen. Metformin ist die etablierte Initialtherapie für einen Großteil der Typ-2-Diabetiker.

Aufgrund der ubiquitären Verteilung von GLP-1-Rezeptoren wirken GLP-1-Rezeptoragonisten an mehreren Geweben und Zielorganen im Körper. So sind die Wirkungen an den pankreatischen α- und β-Zellen für die antihyperglykämische Wirkung gesichert ebenso sowie als besonderer Effekt die verlangsamte Magenentleerung. Der gewichtssenkende Effekt der GLP-1-Rezeptroagonisten hängt u.a. in entscheidendem Maße von der Appetitsregulation im Gehirn ab, aber ebenso durch die verminderte Nahrungsaufnahme bedingt durch die verzögerte Magenentleerung. Nach vorliegender wissenschaftlicher Literatur zeigt der vorwiegend parandial wirksame GLP-1-Rezeptoragonist Lixisenatid im Vergleich z.B. zu langwirksamen GLP-1 Rezeptoragonsiten keine Tachyphylaxie der Magenentleerung.

Unter dem Gesichtspunkt, dass die Nebenwirkung Gewichtserhöhung in der Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Erreichung der Therapieziele minimal gehalten werden soll, ist es sinnvoll auch antidiabetische Substanzen mit einem geringen Potenzial zu Gewichtserhöhung einzusetzen. Nach Versagen der Therapie mit oralen Antidiabetika steht u.a. die Wahl eine Basalinsulin hinzuzufügen (bevorzugt ein humanes Basalinsulin) oder einen GLP-1-Rezeptoragonisten wie Lixisenatid zu addieren. Insbesondere für humanes Basalinsulin schon im Vergleich mit analogem Basalinsulin gibt es Daten für bedeutend erhöhte Gewichtssteigungen unter Therapie, so diese Substanzgruppe gegenüber GLP-1-Rezeptoragonisten mit eher gewichtsreduzierenden Effekten deutlich im therapeutischen Nachteil liegt.

Bei der Betrachtung der Gewichtserhöhung im Rahmen der Insulintherapie gibt es auch Unterschiede zwischen kurzwirksamen (Normal-) und langwirksamen (Basal-) Insulinen. Durch die schnelle Wirkung kurzwirksamer Insuline nach der Mahlzeit ist hier eine Abhängigkeit von der zugeführten Menge an Kohlenhydraten zu beobachten. Liegt ein Missverhältnis vor, wenn z.B. die erhöhte Kohlenhydrataufnahme durch den Patienten trotzdem zu normnahen Stoffwechselwerten führen soll, so wird dies im allgemeinen durch Dosissteigerung der kurzwirksamen Insulins herbeigeführt. Dadurch wird ein Prozess in Gang gesetzt, der unter dem Begriff „Insulinmast“ bekannt ist, eine den Lebensumständen des Patienten entsprechend übermäßige Nahrungsaufnahme als Auslöser für erhöhte Insulinverwendung und Gewichtszunahme. Aus oben genannten Gründen ist es vorzuziehen, statt der Mahlzeiteninsuline einen primär prandial wirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten wie Lixisenatid zum Basalinsulin hinzuzufügen, um die Gewichtsentwicklung zu minimieren bzw. neutral zu halten.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass den Anwendungsgebieten 1a, 3 und 7 eine klinisch relevante Verminderung von Hypoglykämien und/oder eine deutliche Gewichtsreduktion unter Lixisenatid bei vergleichbar guter Stoffwechseleinstellung (HbA1c, Nüchternblutzucker, verminderte Blutzuckerspitzen und insgesamt geringere Blutzuckeranstiege nach der Mahlzeit) gemeinsam ist. Die randomisiert kontrolliert beobachteten Patienten erreichten zu einem hohem Prozentsatz die leitliniengerechten

Therapieziele von < 6,5% HbA1c bzw. < 7% HbA1c ohne erhöhte Raten an Hypoglykämien bzw. Gewichtszunahme. Damit werden in hohem Maße Therapieziele erreicht, die erwiesenermaßen das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern reduzieren, ohne dabei andere Risikofaktoren wie Hypoglykämien oder Gewichtszunahme zu generieren.

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 4-202: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bei dene eine Behandlung aus einer Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Teilanwendungsgebiet 1a: Lixisenatid + Metformin	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bei dene eine Behandlung aus einer Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Teilanwendungsgebiet 3: Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bei dene eine Behandlung aus einer Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Teilanwendungsgebiet 5: Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bei dene eine Behandlung aus einer Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Teilanwendungsgebiet 7: Lixisenatid + Metformin	Geringer Zusatznutzen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

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

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

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-203: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht zutreffend

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.

Da keine Studien aus dem umfangreichen Studienprogramm zu Lixisenatid vorlagen, die Head-to-Head-Vergleiche zu den geforderten zweckmäßigen Vergleichtherapien abbildeten, konnten die Nachweise zum Zusatznutzen nur auf Basis indirekter Vergleiche geführt werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.10) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.11) 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.

Obwohl sich die beiden naiven indirekten Vergleiche methodisch von den beiden . adjustierten indirekten Vergleichen zu den Teilanwendungsgebieten 3 und 5 unterscheiden, führen sie in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Hypoglykämie- und Gewichtsreduktion) dennoch zu einem konsistenten Ergebnis, nämlich zu einem klinisch relevanten Vorteil von Lixisenatid gegenüber der jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[32], Molenberghs 2010[33]). 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 2006[34]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[35]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[32] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[33] *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.*
[34] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[35] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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 Datenquellen auf.

Studie	**Datenquellen**
EFC6014 GetGoal-M NCT00712673 2007-005880-80	Ahrén B, Sanofi-Aventis Group (2012): Clinical Study Report: GetGoal-M: 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.
EFC10743 GetGoal-F1 NCT00763451 2008-001002-16	Bolli GB, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical Study Report: GetGoal-F1: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in 2 titration regimens on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin.
EFC10781 GetGoal-Duo1 NCT00975286 2008-007335-40	Riddle M, Sanofi-Aventis Group (2012): Clinical Study Report: GetGoal-Duo1: 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-X	Rosenstock J, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical study report: GetGoal-X: 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.
EFC10780	Van Gaal L, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical Study Report: 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.
Derosa et al. 2010	Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. Diabetes technology & therapeutics [Internet]. 2010; 12(3):[233-40 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/868/CN-00741868/frame.html.
Derosa et al. 2011	Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG, et al. (2011): Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. European journal of pharmacology; 666:251-6.

Arechavaleta et al. 2011	Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, obesity & metabolism [Internet]. 2011; 13(2):[160-8 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/461/CN-00780461/frame.html.
GetGoal-S	Rosenstock J, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical study report: GetGoal-S: 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.
Davies et al. 2009	Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A (2009): Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. Diabetes, obesity & metabolism; 11(12):1153-62.
Heine et al. 2005	Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. (2005): Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Annals of internal medicine; 143(8):559-69.
Riddle et al. 2003	Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study I (2003): The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes care; 26(11):3080-6.
Russell-Jones et al. 2009	Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. (2009): Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia; 52(10):2046-55.
Apovian et al. 2010	Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, Qu Y, Lenox S, Lewis MS, et al. (2010): Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. The American journal of medicine; 123(5):468 e9-17.
Kendall et al. 2005	Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. (2005): Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care; 28(5):1083-91.
GetGoal-L	Riddle M, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical Study Report: GetGoal-L: 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.

Fritsche et al. 2010	Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU, group Gs (2010): Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. Diabetes, obesity & metabolism; 12(2):115-23.
Ligthelm et al. 2011	Ligthelm RJ, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P (2011): A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists; 17(1):41-50.
Robbins et al. 2007	Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, et al. (2007): Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clinical therapeutics; 29(11):2349-64.
Rosenstock et al. 2008	Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S (2008): Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. Diabetes care; 31(1):20-5.

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung.

2. DerSimonian R, Laird N (1986): Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials; 7(3):177-88.

3. clinicaltrials.gov (2012): NCT00707031 - GLP-1 Agonist AVE0010 Versus Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Metformin (GETGOAL-X). [Zugriff: 05.02.2012]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00707031?term=nct00707031&rank=1.

4. clinicaltrials.gov (2012): NCT00976937 - 24-week Study Comparing Lixisenatide (AVE0010) to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50. [Zugriff: 05.02.2012]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00976937?term=nct00976937&rank=1.

5. clinicaltrials.gov (2012): NCT00713830 - GLP-1 Agonist AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Sulfonylurea (GETGOAL-S). [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00713830?term=NCT00713830&rank=1.

6. clinicaltrials.gov (2012): NCT00715624 - GLP-1 Agonist AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Basal Insulin (GETGOAL-L). [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00715624?term=NCT00715624&rank=1.

7. clinicaltrials.gov (2012): NCT00712673 - GLP-1 Agonist AVE0010 (Morning or Evening) in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Metformin (GETGOAL-M). [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00712673?term=NCT00712673&rank=1.

8. clinicaltrials.gov (2012): NCT00763451 - GLP-1 Agonist AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Metformin (GETGOAL-F1). [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00763451?term=NCT00763451&rank=1.

9. clinicaltrials.gov (2012): NCT00975286 - 24-week Treatment With Lixisenatide in Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Metformin and Insulin Glargine (GetGoal Duo1). [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00975286?term=NCT00975286&rank=1.

10. Rosenstock J, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical study report: GetGoal-S: 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. Strictly Confidential.

11. Riddle M, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical Study Report: GetGoal-L: 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.

12. Ahrén B, Sanofi-Aventis Group (2012): Clinical Study Report: GetGoal-M: 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.

13. Bolli GB, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical Study Report: GetGoal-F1: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in 2 titration regimens on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin.

14. Riddle M, Sanofi-Aventis Group (2012): Clinical Study Report: GetGoal-Duo1: 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.

15. Rosenstock J, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical study report: GetGoal-X: 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. Strictly Confidential.

16. Van Gaal L, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical Study Report: 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. Strictly Confidential.

17. European Medicines Agency (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. http://www.ema.europa.eu: [Zugriff: 01.02.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-040, Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus. Berlin: 14.05.2012.

19. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (2011): Introductory Guide MedDRA Version 14.0. International Conference on Harmonisation (ICH). [Zugriff: 23.11.2012]. URL: http://www.who.int/medical_devices/innovation/MedDRAintroguide_version14_0_March2011.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin: Bundesministerium der Justiz. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf.

21. Bundesversicherungsamt (2009): Bericht des Bundesversicherungsamtes zur vergleichenden Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen bei Diabetes mellitus Typ 2. Berlin, Deutschland: Bundesversicherungsamt. [Zugriff: 01.11.2012]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_339/nn_1046154/DE/DMP/Ergebnisse__DMP-Evaluation__DM2.html.

22. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. (2010): Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. Diabetes technology & therapeutics; 12(3):233-40.

23. Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG, et al. (2011): Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. European journal of pharmacology; 666(1-3):251-6.

24. clinicaltrials.gov (2010): NCT00701090 - A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED). [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701090?term=NCT00701090&rank=1.

25. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. (2011): Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, obesity & metabolism; 13(2):160-8.

26. DDG (2008): Evidenzbasierte Leitlinie: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Düsseldorf: Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). (Leitlinie; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html.

27. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel; 4(01):32-64.

28. IQWIG (2011): Allgemeine Methoden - Version 4. Köln: Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [Zugriff: 18.06.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

29. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, Qu Y, Lenox S, Lewis MS, et al. (2010): Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. The American journal of medicine; 123(5):468 e9-17.

30. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. (2005): Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Annals of internal medicine; 143(8):559-69.

31. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. (2005): Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes care; 28(5):1083-91.

32. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study I (2003): The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes care; 26(11):3080-6.

33. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. (2009): Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia; 52(10):2046-55.

34. clinicaltrials.gov (2012): NCT00331851 - Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes (LEAD-5). [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00331851?term=NCT00331851&rank=1.

35. Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A (2009): Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. Diabetes, obesity & metabolism; 11(12):1153-62.

36. clinicaltrials.gov (2007): NCT00082381 - Effect of AC2993 Compared With Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Also Using Combination Therapy With Sulfonylurea and Metformin. [Zugriff: 28.01.13]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00082381?term=NCT00082381&rank=1.

37. clinicaltrials.gov (2009): NCT00653341 - Effect of Insulin Glargine in Insulin Naïve Subjects With Type 2 Diabetes on Oral Hypoglycemic Agent(s). [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00653341?term=NCT00653341&rank=1.

38. clinicaltrials.gov (2010): NCT00191464 - Long-Term Effects of Insulin Plus Metformin Regimens on the Overall and Postprandial Glycemic Control of Patients With Type 2 Diabetes. Stand: 12.10.2010 [Zugriff: 04.02.2013]. URL:

http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00191464?term=50%2F50&cond=diabetes&intr=insulin+metformin&lead=lilly&rank=1.

39. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, et al. (2007): Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clinical therapeutics; 29(11):2349-64.

40. clinicaltrials.gov (2012): NCT00097877 - Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. Stand: 05.06.2012 [Zugriff: 04.02.2012]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00097877?cond=diabetes&intr=insulin+aspart+70%2F30+glargine+metformin&rank=2#locn.

41. Ligthelm RJ, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P (2011): A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists; 17(1):41-50.

42. clinicaltrials.gov (2007): NCT00110370 - Comparing Pre-Mixed Insulin With Insulin Glargine Combined With Rapid-Acting Insulin in Patients With Type 2 Diabetes. Stand: 26.11.2007 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110370?term=NCT00110370&rank=1.

43. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S (2008): Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. Diabetes care; 31(1):20-5.

44. clinicaltrials.gov (2009): NCT00174668 - Insulin Glulisine in Diabetes Mellitus, Type 2 (GINGER). Stand: 14.09.2009 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174668?term=ginger&cond=diabetes&rank=1.

45. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU, group Gs (2010): Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. Diabetes, obesity & metabolism; 12(2):115-23.

46. AkdÄ (2009): Arzneiverordnung in der Praxis - Diabetes mellitus. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). (Therapieempfehlung; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP.

47. CT Arzneimittel (2010): Gliben-CT Tabletten; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: http://www.fachinfo.de.

48. Gallwitz B, Joost H-G, Klein H, Matthaei S (2011): Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Deutschland.

49. Heumann Pharma (2009): Glimepirid Heumann; Fachinformation. Stand: 11/2009 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: http://www.fachinfo.de.

50. ratiopharm GmbH (2010): Glib-ratiopharm® S Tabletten; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: http://www.fachinfo.de.

51. Sanofi-Aventis (2011): Amaryl®; Fachinformation. Stand: 08/2011 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: http://www.fachinfo.de.

52. Novosys Health (2013): Evaluation of Efficacy and Safety of Lixisenatide Add-on Treatment to OAD Therapy vs. Basal Insulin Therapy-Overall Population.

53. Novosys Health (2013): Evaluation of Efficacy and Safety of Basal Insulin Plus Lixisenatide vs. the Basal Bolus Insulin Regimen Using Patient Level Clinical Trial Data from Sanofi.

54. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L (2007): A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. Patient education and counseling; 68(1):10-5.

55. BMFSFJ (2011): Daten und Fakten zum Leben älterer Menschen (Alterssurvey). Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. [Zugriff: 15.02.2013]. URL: http://www.bmfsfj.de/BMFSFJ/aeltere-menschen,did=129358.html.

56. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV (2009): Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA : the journal of the American Medical Association; 301(15):1565-72.

57. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. (2008): Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The New England journal of medicine; 358(24):2545-59.

58. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (2008): Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE Studien. Düsseldorf, Deutschland: Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). [Zugriff: 05.09.2012]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ACCORD_ADVANCE_DDG_Stellungnahme_2008_07_09.pdf.

59. Abraira C, Duckworth WC, Moritz T, Group V (2009): Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. Diabetes, obesity & metabolism; 11(2):150-6.

60. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. (2009): Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. The New England journal of medicine; 360(2):129-39.

61. Holstein A, Hammer C, Hahn M, Kulamadayil NS, Kovacs P (2010): Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. Expert opinion on drug safety; 9(5):675-81.

62. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung Konsultationsfassung Version 1.0. Berlin, Deutschland: BÄK, KBV, AWMF. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/index_html.

63. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfutzner A, et al. (2013): Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease;

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[36]] – 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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

[36] 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.

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs für das Teilanwendungsgebiet 1a (Abschnitt 4.3.2.2):

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	20.12.2012
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien[37]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus, Type 2	79.295
2	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh]	74.002
3	#1 OR #2	79.295
4	Metformin	8.751
5	Metformin [Mesh]	5.904
6	#4 OR #5	8.751
7	Sulfonylurea	17.477
8	Sulfonylurea compounds [Mesh]	15.532
9	Glyburide	5.799
10	Glyburide [Mesh]	5.374
11	Glimepiride	785
12	Glimepiride [Supplementary Concept]	517
13	Glibenclamide	8.713
14	Gliclazide	963

[37]In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in MEDLINE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized [multiple posting] OR placebo [multiple posting]"*. In der verwendeten Suchoberfläche PubMed wird für [multiple posting] der Feldname [Title/Abstract] verwendet.

15	Gliclazide [Mesh]	697
16	Gliquidone	132
17	Gliquidone [Supplementary concept]	77
18	Glipizide	912
19	Glipizide [Mesh]	609
20	Tolbutamide	6.237
21	Tolbutamide [Mesh]	4.791
22	Tolazamide	211
23	Tolazamide [Mesh]	164
24	Chlorpropamide	2.024
25	Chlorpropamide [Mesh]	1.610
26	Glibornuride	85
27	Glibornuride [Supplementary Concept]	4
28	Glisoxepide	41
29	Glisoxepide [Supplementary Concept]	5
30	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	21.984
31	Randomized controlled trial [publication type]	336.167
32	Randomized [Title/Abstract]	277.307
33	Placebo [Title/Abstract]	145.259
34	#31 OR #32 OR #33	503.789
35	#30 AND #3 AND #6	1.346
36	#34 AND #35	506

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Elsevier
Datum der Suche	20.12.2012
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien [38] Filter für EMBASE-Ergebnisse: [embase]/lim NOT [medline]/lim [39]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'diabetes mellitus type 2'/exp OR 'diabetes mellitus type 2'	118.491
2	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'	119.573
3	#1 OR #2	119.882
4	'sulfonylurea'/exp OR sulfonylurea	47.646
5	'glyburide'/exp OR glyburide	18.628
6	'glimepiride'/exp OR glimepiride	3.980
7	'glibenclamide'/exp OR glibenclamide	19.467
8	'sulfonylurea compounds'/exp OR 'sulfonylurea compounds'	46.336
9	'gliclazide'/exp OR gliclazide	4.041
10	'gliquidone'/exp OR gliquidone	587
11	'glipizide'/exp OR glipizide	4.426
12	'tolbutamide'/exp OR tolbutamide	12.036
13	'tolazamide'/exp OR tolazamide	1.018

[38]In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in EMBASE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"random:.tw. [textword] OR double-blind:.tw. [textword] OR placebo:.mp."*. In der verwendeten Suchoberfläche Elsevier wird für *:.mp. [multiple posting]* und :.tw. [textword] der Feldname *:ti:ab [Title/Abstract]* verwendet. Als zusätzlicher Filter wird das Ergebnis der ‚Extensive search' für den Studientyp Randomized controlled trial *'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'* verwendet.

[39] Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die nicht in MEDLINE angezeigt werden.

14	'chlorpropamide'/exp OR chlorpropamide	5.793
15	'glibornuride'/exp OR glibornuride	515
16	'glisoxepide'/exp OR glisoxepide	235
17	#4 OR #5 OR … –OR #16	49.401
18	'metformin'/exp OR metformin	28.941
19	'double blind':ab,ti	129.887
20	random:ab,ti	171.099
21	placebo:ab,ti	183.952
22	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	360.209
23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	647.420
24	#3 AND #17 AND #18	8.490
25	#24 AND #23	1.543
26	#25 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	434

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	20.12.2012
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	7.331
2	Diabetes Mellitus, Type 2	7.493
3	#1 OR #2	7.493
4	MeSH descriptor: [Glyburide] explode all trees	470
5	Glyburide	561
6	Glimepiride	251
7	Glibenclamide	563
8	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1.219
9	Sulfonylurea	912
10	Gliclazide	228
11	MeSH descriptor: [Gliclazide] explode all trees	141
12	Gliquidone	21
13	MeSH descriptor: [Glipizide] explode all trees	131
14	Glipizide	229
15	Tolbutamide	222
16	MeSH descriptor: [Tolbutamide] explode all trees	133
17	Tolazamide	18
18	MeSH descriptor: [Tolazamide] explode all trees	11

19	Chlorpropamide	131
20	MeSH descriptor: [Chlorpropamide] explode all trees	73
21	Glibornuride	12
22	Glisoxepide	7
23	#4 OR #5 OR … OR #22	1.898
24	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1.272
25	Metformin	2.008
26	#24 OR #25	2.008
27	#3 AND #23 AND #26	458

Insgesamt wurden 458 Publikationen gefunden. Davon werden nur die mittels der Cochrane Qualitätsüberprüfung als "Trials" definierte Publikationen berücksichtigt. Dabei handelt es sich um **368** Treffer.

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs für das Teilanwendungsgebiet 3 (Brücke Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff) (Abschnitt 4.3.2.5):

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	24.01.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien[40]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"Sulfonylurea Compounds"[MeSH]	15.561
2	sulfonylurea [tiab]	3.963
3	#1 OR #2	17.185
4	Metformin [MeSH Terms]	5.938
5	metformin [tiab]	7.699
6	#4 OR #5	8.836
7	#3 AND #6	1.566
8	"placebos" [MeSH Terms]	31.161
9	placebo [tiab]	145.977
10	#8 OR #9	159.274
11	#7 AND #10	166
12	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	74.505
13	#11 AND #12	147
14	randomized controlled trial[Publication Type]	337.682
15	random*[Title/Abstract]	637.875
16	#14 OR #15	730.152
17	#13 AND #16	104

[40]In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in MEDLINE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized [multiple posting]"*. In der verwendeten Suchoberfläche PubMed wird für [multiple posting] der Feldname [Title/Abstract] verwendet.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Elsevier
Datum der Suche	25.01.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien [41] Filter für EMBASE-Ergebnisse: [embase]/lim NOT [medline]/lim [42]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'metformin'/exp OR metformin AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	12.085
2	'placebo'/exp OR placebo AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	94.033
3	'sulfonylurea'/exp OR sulfonylurea AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	15.984
4	'sulfonylurea compounds'/exp OR 'sulfonylurea compounds' AND[embase]/lim NOT [medline]/lim	15.751
5	#3 OR #4	15.984
6	#1 AND #2 AND #5	785
7	'diabetes mellitus type 2'/exp OR 'diabetes mellitus type 2' AND[embase]/lim NOT [medline]/lim	37.223
8	#6 AND #7	682
9	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	74.459
10	'double blind':ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	34.109
11	random:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	39.515
12	#9 OR #10 OR #11	133.784
13	#8 AND #12	171

[41] In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in EMBASE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"random:.tw. [textword] OR double-blind:.tw. [textword]"*. In der verwendeten Suchoberfläche Elsevier wird für *:.mp. [multiple posting]* und *:.tw. [textword]* der Feldname *:ti:ab [Title/Abstract]* verwendet. Als zusätzlicher Filter wird das Ergebnis der ‚Extensive search' für den Studientyp Randomized controlled trial *'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'* verwendet.

[42] Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die nicht in MEDLINE angezeigt werden.

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	25.01.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	-

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1.272
2	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1.219
3	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	20.917
4	#1 AND #2 AND #34	18
5	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	7.331
6	#4 AND #5	17

Insgesamt wurden 17 Publikationen gefunden. Davon werden nur die mittels der Cochrane Qualitätsüberprüfung als “Trials” definierte Publikationen berücksichtigt. Dabei handelt es sich um **16** Treffer.

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs für das Teilanwendungsgebiet 3 (zu vergleichendes Arzneimittel – langwirksames Insulin) (Abschnitt 4.3.2.5):

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	25.01.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien[43]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"Insulin, Long-Acting"[MeSH]	2.413
2	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	74.505
3	#1 AND #2	862
4	randomized controlled trial[Publication Type]	337.682
5	random*[Title/Abstract]	637.875
6	#4 OR #5	730.152
7	#3 AND #6	347

[43]In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in MEDLINE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized [multiple posting]"*. In der verwendeten Suchoberfläche PubMed wird für [multiple posting] der Feldname [Title/Abstract] verwendet.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Elsevier
Datum der Suche	25.01.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien [44] Filter für EMBASE-Ergebnisse: [embase]/lim NOT [medline]/lim [45]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	'long acting insulin'/exp OR 'long acting insulin' AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	508
2	'diabetes mellitus type 2'/exp OR 'diabetes mellitus type 2' AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	37.223
3	#1 AND #2	202
4	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	74.459
5	double blind':ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	34.109
6	random:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	39.515
7	#4 OR #5 OR #6	133.784
8	#3 AND #7	21

[44]In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in EMBASE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"random:.tw. [textword] OR double-blind:.tw. [textword]"*. In der verwendeten Suchoberfläche Elsevier wird für *:.mp. [multiple posting]* der Feldname *:ti:ab [Title/Abstract]* verwendet. Als zusätzlicher Filter wird das Ergebnis der ‚Extensive search' für den Studientyp Randomized controlled trial *'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'* verwendet.

[45] Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die nicht in MEDLINE angezeigt werden.

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	25.01.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	-

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] explode all trees	523
2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	7.331
3	#1 AND #2	277

Insgesamt wurden 277 Publikationen gefunden. Davon werden nur die mittels der Cochrane Qualitätsüberprüfung als “Trials” definierte Publikationen berücksichtigt. Dabei handelte es sich um **264** Treffer.

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs für Teilanwendungsgebiet 5 (Abschnitt 4.3.2.7**):**

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien[46]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	"Insulin/therapeutic use"[MeSH]	30.710
2	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	74.680
3	diabetes type 2 [tiab]	484
4	type 2 diabetes [tiab]	54.701
5	#2 OR #3 OR #4	93.401
6	randomized controlled trial[Publication Type]	338.094
7	random*[Title/Abstract]	639.415
8	placebo[Title/Abstract]	146.219
9	#6 OR #7 OR #8	775.790
10	#1 AND #5 AND #9	1.167

[46]In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in MEDLINE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized [multiple posting]"*. In der verwendeten Suchoberfläche PubMed wird für [multiple posting] der Feldname [Title/Abstract] verwendet.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Elsevier
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien [47] Filter für EMBASE-Ergebnisse: [embase]/lim NOT [medline]/lim [48]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'insulin treatment'/exp OR 'insulin treatment' AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	7.740
2	'diabetes mellitus type 2'/exp OR 'diabetes mellitus type 2' AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	37.352
3	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	74.880
4	'double blind':ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	34.197
5	random:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	39.678
6	#3 OR #4 OR #5	134.378
7	#2 AND #6	2.609
8	#1 AND #7	163

[47] In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in EMBASE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"random:.tw. [textword] OR double-blind:.tw. [textword]"*. In der verwendeten Suchoberfläche Elsevier wird für *:.mp. [multiple posting]* und *:.tw. [textword]* der Feldname *:ti:ab [Title/Abstract]* verwendet. Als zusätzlicher Filter wird das Ergebnis der ‚Extensive search' für den Studientyp Randomized controlled trial *'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'* verwendet.

[48] Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die nicht in MEDLINE angezeigt werden.

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	keine Einschränkung vorgenommen
Suchfilter	-

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	7.867
2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	7.390
3	#2 AND #1	2.030
4	MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees	214.720
5	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	107.145
6	#4 OR #5	214.720
7	#3 AND #6	1.062

Insgesamt wurden 1062 Publikationen gefunden. Davon werden nur die mittels der Cochrane Qualitätsüberprüfung als “Trials” definierte Publikationen berücksichtigt. Dabei handelt es sich um **1008** Treffer.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs für das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.03.2013
Suchstrategie	Lixisenatide OR ave0010
Treffer	24 Studien

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.03.2013
Suchstrategie	Lixisenatide OR ave0010
Treffer	108 Treffer für 26 Studien

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www. clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	11.03.2013
Suchstrategie	-
Treffer	Kein Zugriff möglich

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs für das Teilanwendungsgebiet 1a (Abschnitt 4.3.2.2):

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.01.2013
Suchstrategie	Diabetes Mellitus, Type 2 AND "Metformin" AND ("Glyburide" OR Glibenclamide" OR "Glimepiride" OR "Sulfonylurea compound")
Treffer	185 Studien

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.01.2013
Suchstrategie	Diabetes Mellitus, Type 2 [Condition] AND Metformin AND (Glyburide OR Glibenclamide OR Glimepiride OR Sulfonylurea compound) [Intervention]
Treffer	301 Treffer für 251 Studien

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www. clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	28.01.2013
Suchstrategie	-
Treffer	Kein Zugriff möglich

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs für das Teilanwendungsgebiet 3 (Brücke Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff) (Abschnitt 4.3.2.5):

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.01.2013
Suchstrategie	diabetes AND metformin AND placebo AND sulfonylurea
Treffer	56 Studien

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.01.2013
Suchstrategie	diabetes AND sulfonylurea
Treffer	203 Treffer für 128 Studien

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www. clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	25.01.2013
Suchstrategie	-
Treffer	Kein Zugriff möglich

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs für das Teilanwendungsgebiet 3 (zu vergleichendes Arzneimittel – langwirksames Insulin) (Abschnitt 4.3.2.5):

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.01.2013
Suchstrategie	diabetes AND long acting insulin
Treffer	397 Studien

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.01.2013
Suchstrategie	diabetes AND long acting insulin
Treffer	28 Treffer für 21 Studien

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www. clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	25.01.2013
Suchstrategie	-
Treffer	Kein Zugriff möglich

Suche nach RCTs für Teilanwendungsgebiet 5 (Abschnitt 4.3.2.7)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.02.2013
Suchstrategie	diabetes 2 [condition] AND insulin [intervention] AND (Phase 2 OR 3 OR 4)
Treffer	670 Studien

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.02.2013
Suchstrategie	diabetes AND (2 OR two) AND insulin
Treffer	1053 Treffer für 829 Studien

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www. clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	04.02.2013
Suchstrategie	-
Treffer	Kein Zugriff möglich

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Ausschluss von Studien im Teilanwendungsgebiet 1a (Abschnitt 4.3.2.2)

Ausschluss-grund	Referenz
A1	Int J Clin Pract. 2006 Jul;60(7):783-90. Beta-cell response to metformin-glibenclamide combination tablets (Glucovance) in patients with type 2 diabetes. Bruce S, Park JS, Fiedorek FT, Howlett HC.
A1	Metabolism. 2003 Jul;52(7):862-7. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. Tosi F, Muggeo M, Brun E, Spiazzi G, Perobelli L, Zanolin E, Gori M, Coppini A, Mog-hetti P.
A1	Diabete Metab. 1991 May;17(1 Pt 2):201-8. Comparative efficacy of metformin and glibenclamide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Hermann LS, Bitzén PO, Kjellström T, Lindgärde F, Scherstén B.
A2	International Journal of Gerontology 2011 5:2 (103-106) Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan Chien, M. N., Lee, C. C., Chen, W. C., Liu, S. C., Leung, C. H., Wang, C. H.
A1	Diabetes Care 2009 32:1 (84-90) Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes Nauck, M., Frid, A.
A1	N Engl J Med. 1995 Aug 31;333(9):541-9. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. DeFronzo RA, Goodman AM.
A6	Lancet. 2012 Jun 16;379(9833):2270-8. Epub 2012 Jun 9. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simó R, Basson BR, Festa A,

Ausschluss-grund	**Referenz**
	Kiljański J, Sapin H, Trautmann M, Schernthaner G.
A1	Diabetes Care. 1997 Dec;20(12):1863-9. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effects of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. Abbasi F, Kamath V, Rizvi AA, Carantoni M, Chen YD, Reaven GM.
A1	Diabetes Obes Metab. 2002 May;4(3):201-8. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, Piper BA, Henry D; Glyburide/Metformin Initial Therapy Study Group.
A7	Diabetologia 2010 53 SUPPL. 1 (S325) Sitagliptin compared with glimepiride provides similar efficacy with weight loss and less hypoglycaemia when added to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus Goldstein B.J., Seck T., Chen Y., Duran L., Johnson-Levonas A.O., Kaufman K.D. and Williams-Herman D.E.
A1	Diabetes Care. 1994 Oct;17(10):1100-9. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. Hermann LS, Scherstén B, Bitzén PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A.
A1	Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2001; 18:828-34. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S

Ausschluss von Studien in Teilanwendungsgebiet 3 (Abschnitt 4.3.2.6)

In Teilanwendungsgebiet 3 wurden alle nicht relevanten Treffer bereits während des Abstractscreenings ausgeschlossen. Alle im Volltext gelesenen Treffer wurden eingeschlossen.

Ausschluss von Studien in Teilanwendungsgebiet 5 (Abschnitt 4.3.2.7)

In Teilanwendungsgebiet 4/5 wurden alle nicht relevanten Treffer bereits während des Abstractscreenings ausgeschlossen. Alle im Volltext gelesenen Treffer wurden eingeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-204 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

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

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

Es existieren keine abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-205 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
EFC11319 ELIXA	nein	ja	nein	nein	ja	nein
EFC12382 NCT01632163	nein	ja	nein	nein	ja	nein
EFC12703 GetGoal-O	nein	ja	nein	nein	ja	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
EFC12261 NCT01517412	nein	ja	nein	nein	ja	nein
PDY12625 NCT01596504	nein	ja	nein	nein	ja	nein
EFC12626 GetGoal-Duo2	nein	ja	nein	nein	ja	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

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

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Studien des pU zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens

Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-X (NCT00707031)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primär:** Evaluierung der Wirksamkeit von Lixisenatid zur glykämischen Kontrolle bei Einnahme am Morgen innerhalb einer Stunde vor der ersten Mahlzeit im Vergleich zu Exenatide (Byetta) als Zusatztherapie zu Metformin hinsichtlich einer HbA1c Reduktion (absolute Veränderung) über einen Zeitraum von 24 Wochen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes. **Sekundär:** • Evaluierung der Wirksamkeit von Lixisenatid im Vergleich zu Exenatide auf: Prozentsatz von Patienten mit HbA1c < 7 % oder HbA1c ≤ 6.5 %, FPG, Körpergewicht; • Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lixisenatid; • Evaluierung der Auswirkung der gastrointestinalen Verträglichkeit auf die Lebensqualität (QoL) (Patientenbewertung der oberen gastrointestinalen Erkrankungen- Lebensqualität [PAGI-QOL]).
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, open-label, aktivkontrolliert, 2-armige, parallele Gruppen, Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	4 Protokolländerungen wurden vorgenommen: **Änderung 1** (26 September 2008) Klarstellung einiger Studienverfahren, administrative Veränderungen, und Korrektur kleiner Fehler. Die Nutzen-Risiko-Bewertung und Studienverfahren wurden nicht verändert. **Änderung 2** (26 Februar 2009) Richtet sich an die Anforderungen der *Food and Drug Administration* (FDA) bzgl. der kardiovaskulären Beurteilung wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse. Das Protokoll wurde durch die Planung des Gebrauchs von CAC und die Beurteilung von Lipidparametern (Gesamt Cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglyceride) und Mikroalbuminuria während der Studie geändert. Richtet sich an den Anforderungen der Gesundheitsbehörden (einige Länder) für eine verstärkte Kontrolle von Markern für C-Zell-Tumore der Schilddrüse; basierend auf zusätzlicher Information von anderen GLP-1 Antagonisten, die zurzeit in der Entwicklungsphase sind. Das Protokoll wurde durch die Aufnahme der Kontrolle des Serum Calcitonin, Kalzium, und Phosphorus geändert. Präzision der Lagerkonditionen des Prüfpreparats. Klarstellung einiger Studienverfahren. Die Nutzen-Risiko-Bewertung und Studienverfahren wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht verändert **Änderung 3** (3 Juli 2009) Sprach die neusten Richtlinien an um eine aussagekräftige Evaluation der Sicherheit zu gewährleisten. Das Protokoll wurde durch die Planung von Folgemaßnahmen für Patienten die die Studie vorzeitig verließen geändert. Diese Änderung galt für alle Patienten, die die Behandlung nach der Implementierung der Änderung abgebrochen haben. Die Nutzen-Risiko-Bewertung und Studienverfahren wurden nicht verändert **Änderung 4** (18 Januar 2010) Richtet sich an die Anforderungen der Gesundheitsbehörden bezogen auf: • Akute Pankreatitis und nichtklinische C-Zell-Erkrankungen der Schilddrüse, die zuvor mit der Darreichung von bestimmten GLP-1 Analogen berichtet wurden.; • Übelkeit und Erbrechen, zuvor assoziiert mit GLP-1 Analogen, die zu einer Dehydration mit einer anschließenden verminderten Nierenfunktion führen könnten. Eingeschränkte Nierenfunktion könnte das Risiko von Metformin-assoziierten Laktatazidose erhöhen. • Das Protokoll wurde geändert durch die Planung von: • Unverzüglicher Abbruch der Behandlung mit dem Prüfpräparat im Falle eines Verdachts auf Pankreatitis (klinische Symptome suggestiv für Pankreatitis assoziiert mit erhöhter Amylase und /oder Lipasewerten); • Klarstellung des Managements von Patienten mit erhöhten Amylase und/ oder Lipasewerten während des Versuchs; • Klarstellung des Managements von Patienten mit erhöhten Calcitoninwerten während des Versuchs; • Kontrolle der Nierenfunktion (Serum Kreatinine) im Falle von länger andauernder schwerer Übelkeit und Erbrechen. • Weitere: • Richtete sich an die Anforderungen einer Mindestanzahl an Patienten die mindestens 18 Monate lang in Langzeitstudien mit Lixisenatid behandelt werden; • Das Protokoll wurde durch eine Verlängerung der Studienzeit verändert: die Studie sollte ca. in Woche 76 (Besuch 24) für alle Patienten enden. • Vereinfachung des Blutzucker-Managements entsprechend des medizinischen Fachurteils der Versuchsleiter. • Das Protokoll wurde durch die Planung, die Wirksamkeitsparameter nach einem Behandlungsjahr preis zu geben geändert (z.B. wenn der Patient in Woche 52 Besuch [Besuch 18] oder später abgeschlossen hat oder das Zentrallabor HbA1c und FPG Werte nach Abschluss der Behandlungsbesuchs zur Verfügung stellt. • Berichtigungen von kleinen Unstimmigkeiten und Klarstellung der Studienverfahren im Protokoll.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit T2DM, gemäß der Definition der World Health Organization, die, zur Zeit des Screening Besuches, seit mindestens 1 Jahr diagnostiziert sind. Diese Patienten wurden vor dem Screening Besuch, mit einer stabilen Metformin Dosis von mindestens 1.5 g/Tag für mindestens 3 Monate, unzureichend behandelt. • Schriftliche Einwilligungserklärung **Ausschlusskriterien** • HbA1c <7.0% oder HbA1c >10% beim Screening; • Alter zur Zeit des Screenings < gesetzliches Mindestalter für Studienteilnahme • Frauen im gebärfähigen Alter mit keiner wirksamen Methode der Schwangerschaftsverhütung (Frauen im gebärfähigen Alter [prämenopausal, nicht chirurgisch bedingt steril für mindestens 3 Monate vor dem Screening Besuch] mussten einen bestätigten negativen Serum β-humane Choriongonadotropin (β-hCG) Schwangerschaftstest beim Screening Besuch vorweisen. Während der Studien mussten Sie eine wirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung einsetzen und einem erneuten Serum β-hCG Schwangerschaftstest, an zugewiesenen Terminen, zusagen. • Typ 1 Diabetes mellitus; • Behandlung mit einem anderen antidiabetischen pharmakologischen Wirkstoff als Metformin, innerhalb der 3 Monate vor dem Screening Besuch; • FPG zur Z eit des Screenings >250 mg/dL (>13.9 mmol/L); • BMI ≤20 kg/m2; • Gewichtsveränderung von mehr als 5kg innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Vorgeschichte einer ungeklärten Pankreatitis, chronischen Pankreatitis, Pankreatektomie , Magenoperation, chronischen entzündlichen Darmerkrankung • Vorgeschichte einer metabolischen Azidose, einschließlich einer diabetischen Ketoazidose, innerhalb einer Jahres vor dem Screening • Hämoglobinopathie oder hämolytische Anämie, Transfusion von Blut oder Plasmaprodukten innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Herzversagens mit Krankenhausaufenthalt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Vorgeschichte eines Drogen- oder Alkoholmissbrauchs innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening; • Kardiovaskuläre-, Leber-, neurologische, endokrine Erkrankung, (aktiver maligner Tumor), bösartiger Tumor oder eine andere wesentliche Systemerkrankung oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit einer geringen Lebenserwartung, die die Implementierung des Protokolls oder die Interpretation der Studienergebnisse erschweren. Vorgeschichte oder Vorhandensein einer klinisch signifikanten diabetischen Retinopathie, Vorgeschichte oder Vorhandensein eines Makulaödems, für das mit großer Wahrscheinlichkeit während der Studie eine Lasertherapie nötig sein wird. • Unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck zur Zeit des Screenings mit einem systolischen Blutdruck (SBP) in Ruhe oder diastolischen Blutdruck (DBP)jeweils >180 mmHg oder >95 mmHg; • Laborbefunde zur Zeit des Screenings: o Aaspartat- Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), oder Alkalin-Phosphatase (ALP): > 2 mal der Obergrenze des Normalwertes (upper limit of the normal; ULN) , o Amylase und/oder Lipase: >3 mal ULN, o Gesamt Bilirubin: >1.5 mal ULN (außer im Falle von Gilbert's Syndrom), o Hämoglobin <11 g/dL und/oder Neutrophile <1500/mm3 und/oder Plättchen <100 000/mm3, o Positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigenen (HBsAg)- und/oder Hepatitis-C-Antikörper (HCAb)-Test, o Positiver Serum-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter • Bei körperlicher Untersuchung identifizierte klinisch signifikante Veränderung, Labortests, Electrokardiogramm (EKG) oder körperliche Vitalwerte zur Zeit des Screenings, die, nach der Beurteilung durch den Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers, den sicheren Abschluss der Studie verhindern würden oder die Wirksamkeitsbewertung einschränkt; • Patienten die, aus irgendeinem Grund durch die Beurteilung des Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers als für die Studie ungeeignet angesehen werden (z.B. Unmöglich den spezifischen Protokoll-Anforderungen zu erfüllen, wie z.B. an geplanten Arztbesuchen teilzunehmen, eine Selbstinjektion durchzuführen; eine wahrscheinliche Einnahme von Medikamenten während der Screeningphase, die laut Studienprotokoll nicht erlaubt sind; Versuchsleiter oder jede Art von Zweitprüfer, Apotheker, Studienkoordinator, anderes Studienpersonal oder deren Angehörige direkt bei der Durchführung des Studie beteiligt); • Einnahme von anderen (oral oder injizier bar) antidiabetischen hypoglykämischen Wirkstoffen außer Metformin (z.B. Sulfonylharnstoff, α-Glucosidase Inhibitor, Thiazolidinedione, Rimonabant, Exenatid, Dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4] Inhibitoren, Insulin) innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Einnahme von Glukokortikoiden (ausschließlich topischer Anwendung oder inhalierte Form) für 1 Woche oder mehr

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Einnahme Studienmedikamenten innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Schwangerschaft, Laktation; • Jede Art von Behandlung mit Lixisenatid (z.B. Teilnahme an einer früheren Lixisenatid Studie). **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit der vorgeschriebenen Sockeltherapie (z.B. Metformin):** • Nierenfunktionsstörung bestimmt durch Serum Kreatinin >1.4 mg/dL bei Frauen und Serum Kreatinin >1.5 mg/dL bei Männern. **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Lixisenatide und/oder Exenatid:** • Klinisch relevante Vorgeschichte einer gastrointestinalen Erkrankung in Verbindung mit länger andauernder Übelkeit und Erbrechen, insbesondere, Gastroparese und gastroösophageale Reflux Krankheit (GERD), die eine medizinische Behandlung erfordert • Allergische Reaktion auf jede Art von GLP-1-Antagonisten (z.B. Exenatide, Liraglutid) oder auf Metacresol
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Ort der Studiendurchführung** Die Studie wurde weltweit in 18 Ländern und 122 Zentren durchgeführt.(die einzelnen Zentren sind im Anhang des Studienberichtes aufgeführt) **Studienorganisation** Dr Julio Rosenstock, Dallas Diabetes and Endocrine Center, 7777 Forest Lane C-685, 75230 Dallas, Texas, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Das Prüfpräparat Lixisenatid wurde 1 Stunde vor der ersten Mahlzeit mit Hilfe eines Injektors (OptiClik®) selbstständig subkutan injiziert (einmal täglich, QD). Die Vergleichstherapie Exenatid wurde innerhalb einer Stunde vor der ersten Mahlzeit und innerhalb einer Stunde vor der letzten Mahlzeit mit Hilfe eines Pen-Injektors (Byetta), spezifisch gekennzeichnet für den Gebrauch von Exenatid, selbstständig subkutan injiziert (zweimal täglich, BD). 5 µg und 10 µg vorgefüllte Spritzen wurden zur Verfügung gestellt, wobei eine Injektion die spezifische Dosis beinhaltet.
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	Primär: Veränderung HbA1c von der Baseline bis Woche 24 (Studienende); Kurzbezeichnung: CFB HbA1c Sekundär: • Anteil der Patienten mit einem HbA1c <7% oder ≤6.5% nach 24 Wochen(HbA1c Responder) • CFB FPG und Körpergewicht nach 24 Wochen; • Anteil der Patienten, die innerhalb der 24 Wochen Notfallmedikation benötigten Während der nachfolgenden Studienzeit (24-52 Wochen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		werden HbA1c, FPG und Körpergewicht in regelmäßigen Abständen gemessen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt, wurde eine Analyse der Patienten eingefügt, die die 24-wöchige Behandlungsperiode abgeschlossen haben und die Notfalltherapie nicht vor der 24. Woche begonnen haben, in die SAP Version hinzugefügt. Diese wurde am 28. April. 2008 genehmigt. Ein neuer sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde hinzugefügt: Prozentsatz von Patienten mit ≥ 5 % Gewichtsverlust (kg) von der Baseline in Woche 24. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse hinzugefügt um die Auswirkung der Rettungstherapie auf die Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte zu beurteilen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung beruht auf dem primären Endpunkt (CFB HbA1c). Folgende Annahmen fließen dabei ein: • zweiseitiges 95%-iges Konfidenzintervall • 96% Power • Mittlere Abweichung zwischen Lixisenatid und Exenatid ≤ 0,4% („*inferiority margin*“) • Standardabweichung 1,3 Mit oben stehenden Annahmen wurde eine Stichprobengröße von 600 Patienten (300 Patienten pro Arm) als ausreichend angesehen, um die Nichtunterlegenheit (wahre mittlere Abweichung zwischen Lixisenatid und Exenatid = 0) von Lixisenatid gegenüber Exenatid nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde nicht geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Screening-HbA1c (<8.0%, ≥8.0%) und Screening -BMI (<30 kg/m^2,≥30 kg/m^2).
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	Patienten wurden mit einem Verhältnis von 1:1 randomisiert um entweder Lixisenatid oder Exenatid zu erhalten. Behandlungsnummern wurden mit Hilfe des interactive voice response system (IVRS) zugewiesen und von S-CLINICA gemäß einer festgelegten Zufallsliste verwaltet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Behandlungsnummern wurden an Tag 1 (Besuch 2) nach Fertigstellung der Baseline Beurteilung zugewiesen und dann jedes Mal wenn ein neues Behandlungsset gebraucht wurde. Ein Patient wurde als randomisiert bezeichnet, wenn der Patient

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	registriert und einer Behandlungsnummer zugewiesen wurde.
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?	Die Probanden/ Patienten und diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten waren nicht verblindet. Es handelt sich um ein open-label Design bezüglich der Vergleichsgruppen. Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren verblindet. Weder der Versuchsleiter, noch der Sponsor hatten von der Baselineerhebung bis zum Studienende (Woche 52) Zugang zu den Ergebnissen der Effektivitätsendpunkte. Falls das Zentrallabor einen FPG (und HbA1c nach Woche 12) über dem Risikolevel erfasst hat, musste der Versuchsleiter vom Zentrallabor verständigt werden. Nach der Implementierung der Änderung 4 des Protokolls und nachdem der Patient Woche 52 beendet hat (Besuch 18) oder nach Abschluss des Behandlungsbesuchs stellt das Zentrallabor HbA1c und FPG Werte zur Verfügung. ARAC Mitglieder mussten allergische Reaktionen oder Reaktionen die der einer allergischen ähnlich sind, in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. CAC Mitglieder mussten wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lixisenatid für subkutane Injektion wurde als wässrige Lösung in einer 3mL Glasampulle geliefert. Exenatid für SC Injektion wurde als eine konservierte isotonische Lösung in einer Glasampulle, die in einem Peninjektor zusammengesetzt wurde, geliefert. Eine Ähnlichkeit der Interventionen war nicht notwendig, da es sich um ein unverblindetes Studiendesign handelte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® generiert (Version 8.2 oder höher). Kontinuierliche Daten wurden, mit Hilfe von deskriptiver Statistik, nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Kategorische Daten wurden mit Hilfe von Zahlen und Anteilen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. **Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt (Veränderung in HbA1c von Baseline bis Woche 24) wurde mit Hilfe vom einer Varianzanalyse (ANCOVA-Model) mit den Behandlungsgruppen (Lixisenatid und Exenatid), den Strata der Randomisierung (HbA1c (<8.0, ≥8.0%), BMI (<30, ≥30 kg/m²)), mit „Land“ als fester Effekt und Baseline-HbA1c als Kovariate durchgeführt. Unterschiede zwischen Lixisenatid and Exenatid im 2-seitigen 95%-igen Konfidenzintervall (KI) wurden mit ANOVA berechnet. Um Nichtunterlegenheit zu evaluieren wurde die Obergrenze der 2-seitigen 95% KI für den Unterschied in der adjustierten mittleren Änderung in HbA1c vom Baseline bis Woche 21

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen Lixisenatid and Exenatid mit der festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0.4% HbA1c verglichen. Nichtunterlegenheit wurde gezeigt wenn die Obergrenze des 2-seitigen 95% KI von dem Unterschied zwischen Lixisenatid und Exenatid in der mITT Population ≤0.4% war. Wenn Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen wurde, konnte eine statistische Überprüfung der Überlegenheit durchgeführt werden. Ergebnisse die während der weiterführenden Behandlung (24-52 Wochen) erhoben wurden, wurden lediglich deskriptiv ausgewertet. **Sekundäre Endpunkte:** Die sekundären Endpunkte wurden in die Analyse der kontinuierlichen Variablen und kategorialen Variablen eingeteilt. Es wurden keine konfirmatorischen statistischen Tests für sekundäre Endpunkte durchgeführt. Kontinuierliche Variablen: • Veränderung in FPG (mmol/L) von der Baseline bis Woche 24; • Veränderung des Körpergewichts (kg) von der Baseline bis Woche 24. Kategoriale Variablen: • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c <7% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c ≤6.5% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten , die eine Notfalltherapie während der 24-wöchigen Behandlungsphase benötigen; • Prozentsatz der Patienten mit ≥5% Gewichtsverlust (kg) vom Baseline bis Woche 24. Die kontinuierlichen sekundären Variablen, FPG und Körpergewicht, wurden- ähnlich wie bei der HbA1c Analyse- mit einem ANCOVA-Modell (vergleichbar mit dem Modell aus der primären Analyse) mit dem entsprechenden Baselinewerten als Kovariate analysiert. Die kategorialen Variablen wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode ausgewertet. Diese wurde auf Randomisierungs-Schichten stratifiziert (Screening HbA1c[<8.0%, ≥8.0%] und Screening BMI [<30 kg/m2, ≥30 kg/m2]) um relative Risikoschätzungen (oder das Quotenverhältnis) und die entsprechenden 95% KIs anzugeben. Ergebnisse aller Endpunkte während der variablen Verlängerungsperiode (>24 Wochen) wurden ausschließlich mit Hilfe von deskriptiven statistischen Methoden evaluiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde entschieden, dass eine Sensitivitätsanalyse von HbA1c in Woche 24, durch Ausschluss der Daten von 2 Zentren (1 Zentrum in den USA und 1 Zentrum in Puerto Rico) aufgrund ihrer Nichteinhaltung des Protokolls, durchgeführt werden soll.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde eine Sensitivitätsanalyse von allen Patienten, die die 24-wöchige Behandlungsphase beendet hatten und die Notfalltherapie vor Woche 24 noch nicht begonnen hatten, durchgeführt. Die Analyse wurde mit Hilfe von den Werten aus Woche 24 und dem beschriebenen ANCOVA Modell durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse zur Evaluierung der Auswirkung der Notfalltherapie, basierend auf allen geplanten HbA1c Messungen während der 24-wöchigen Behandlungsphase, durchgeführt. Ein Multilevel-Modell mit zufälligen Steigungen und Schnittpunkten wurde für die Adjustierung des Effekts der Notfallmedizin verwendet.
-	**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= 318), Exenatid (n= 316) b) Lixisenatid (n= 318), Exenatid (n= 316) c) Lixisenatid (n= 315), Exenatid (n= 315)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Lixisenatid-Behandlung abgebrochen (n= 41) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 29 • Mangel an therapeutischer Wirkung: 5 • Andere Gründe: 7 Exenatid-Behandlung abgebrochen (n= 45) Gründe: • unerwünschte Ereignisse: 31 • Mangel an therapeutischer Wirkung: 1 • Abweichung vom Prüfplan: 8 • Andere Gründe: 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitpunkt der ersten Patientenaufnahme: 23-Jun-2008 Zeitpunkt des Studienabschlusses des letzten Patienten: 18-Nov-2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

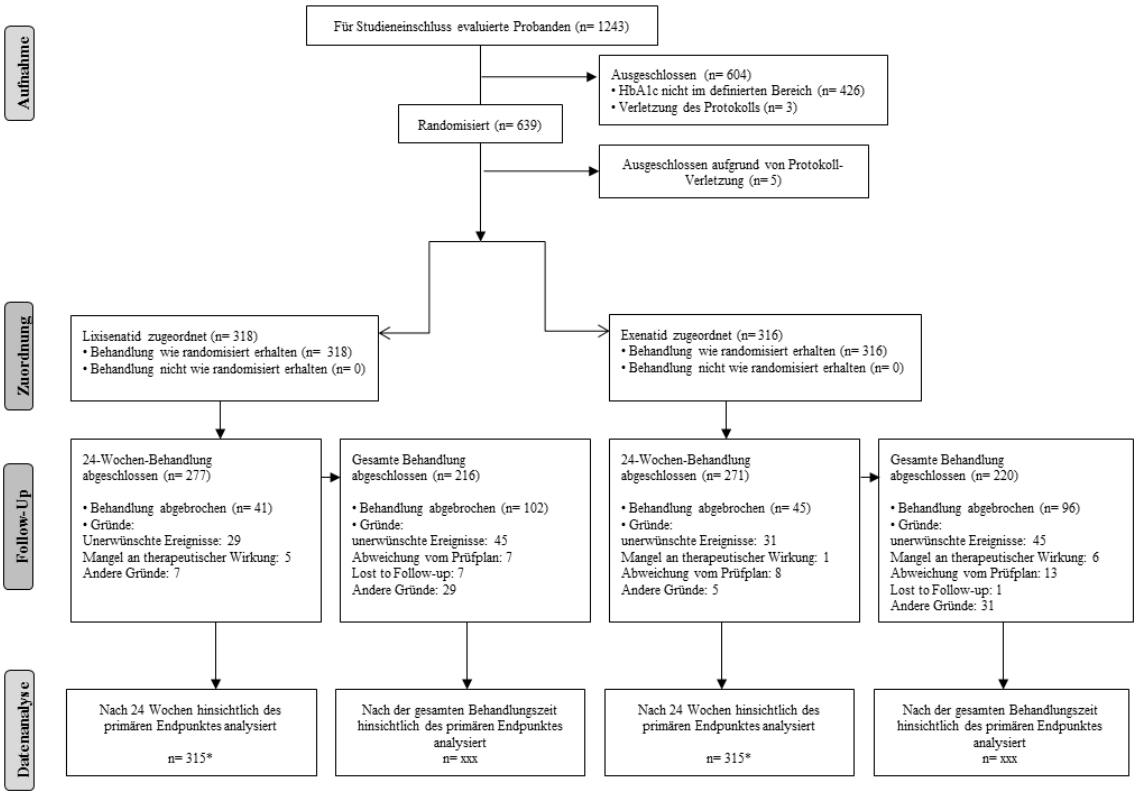

Abbildung 4-30: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-X (NCT00707031)

*Vier Patienten (3 Patienten aus der Lixisenatid Gruppe und 1 Patient aus der Exenatid Gruppe) wurden für die Wirksamkeitsanalyse, aufgrund mangelnder post-Baseline Wirksamkeitsdaten, aus der mITT Population ausgeschlossen.

Hinweis: Die 8 Patienten, die aufgrund von massiven Protokollverletzungen ausgeschlossen wurden, wurden alle im Studienzentrum in Deutschland rekrutiert. Diese Patienten wurden nicht randomisiert, sind der Übersichtlichkeit halber jedoch in der Anzahl der randomisierten Patienten mit eingeschlossen.

Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EFC10780 (NCT00976937)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit von Lixisenatid im Vergleich zu Sitagliptin als Add-on zur Therapie mit Metformin bei Patienten jünger als 50 Jahre und mit Typ 2 Diabetes im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt HbA_{1c} und Körpergewicht innerhalb von 24 Wochen. Die sekundären Ziele dieser Studie waren die Beurteilung von Lixisenatid auf: absolute Änderung von HbA_{1c} und Körpergewicht, FPG, Änderung des Plasma-Glucose-Profils, Insulinresistenz und beta-Zellfunktion; die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit, der Antikörperentwicklung und der Pharmakovigilanz.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert, zweiarmig
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es fanden Änderungen in der Methodik nach Studienbeginn statt, um kleine Unklarheiten zu beseitigen. Das Einschlusskriterium I 01 umfasst demnach Patienten, die nicht effizient behandelt werden, obwohl die Metformin-Dosis bei mehr als 1,5 g/Tag liegt. Folgende Ausschlusskriterien wurden geändert: • E 07: Erweiterung um Patienten mit einer persönlichen oder Familiengeschichte von medullärem Schilddrüsenkrebs oder einer genetischen Prädisposition für das multiple endokrine Neoplasie-Syndrom • E 14: Die Laborparameter wurden erweitert um Calcitonin
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit T2DM, gemäß der WHO-Definition, die zur Zeit des Screenings seit mindestens 1 Jahr diagnostiziert sind und nicht effizient mit Metformin behandelt sind, d.h., die Metformin-Dosis ist minestens 1,5g/Tag seit mindestens drei Monaten vor dem Screening • Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 30 kg/m²) und Alter zwischen 18 und 50 Jahren • Schriftliche Einwilligungserklärung **Ausschlusskriterien** • HbA1c <7.0% oder HbA1c >10% zum Zeitpunkt des Screenings; • Typ 1 Diabetes mellitus; • Schwangerschaft oder Stillzeit; • Frauen im gebärfähigen Alter mit unwirksamer Methode der Schwangerschaftsverhütung (Frauen im gebärfähigen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alter [prämenopausal, nicht chirurgisch bedingt steril seit mindestens 3 Monate vor dem Screening] mussten einen bestätigten negativen Serum-Schwangerschaftstest beim Screeningbesuch vorweisen. Einsatz einer wirksamen Methode der Schwangerschaftsverhütung einsetzen und Zusage zu einem erneuten Serum-Schwangerschaftstest). • FPG zur Zeit des Screenings >250 mg/dL (>13.9 mmol/L); • Gewichtsveränderung von mehr als 5kg innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Vorgeschichte einer ungeklärten Pankreatitis, chronischen Pankreatitis, Pankreatektomie, Magen-/Darmoperation, chronischen entzündlichen Darmerkrankung , persönliche oder familiäre Vorgeschichte von medullärem Schilddrüsenkrebs oder genetische Prädisposition für diesen Typ Krebs; • Hämoglobinopathie oder hämolytische Anämie, erhaltener Transfusion von Blut oder Plasmaprodukten innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Herzversagens mit Krankenhausaufenthalt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Vorgeschichte eines Drogen- oder Alkoholmissbrauchs innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening; • Bei körperlicher Untersuchung identifizierte klinisch signifikante Veränderung, Labortests, Elektrokardiogramm (EKG) oder körperliche Vitalwerte zum Zeitpunkt des Screenings, die, nach der Beurteilung durch den Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers, den sicheren Abschluss der Studie verhindern würden oder die Wirksamkeitsbewertung einschränkt; • Unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck zum Zeitpunkt des Screenings mit einem systolischen Blutdruck (SBP) in Ruhe oder diastolischen Blutdruck (DBP) jeweils >180 mmHg bzw. >110 mmHg; • Laborbefunde zum Zeitpunkt des Screenings: o Amylase und/oder Lipase: > 3fach ULN, o Alanin-Aminotransferase (ALT): 3fach über Normalwert (upper limit of the normal; ULN) , o Gesamtbilirubin: > 1,5fach ULN (außer im Falle von Gilbert's Syndrom), o Hämoglobin < 11 g/dL und/oder Neutrophile < 1500/mm^3 und/oder Blutplättchen < 100.000/mm^3, o Positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigenen (HBsAg)- und/oder Hepatitis-C-Antikörper (HCAb)-Test, o Positiver Serum-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter o Calcitonin ≥ 20 pg/ml • Patienten die, aus irgendeinem Grund durch die Beurteilung des Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers als für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie ungeeignet angesehen werden (z.B. Unmöglichkeit die spezifischen Protokoll-Anforderungen zu erfüllen, wie z.B. an geplanten Arztbesuchen teilzunehmen, eine Selbstinjektion durchzuführen; eine wahrscheinliche Einnahme von Medikamenten während der Screeningphase, die laut Studienprotokoll nicht erlaubt sind; Versuchsleiter oder jede Art von Zweitprüfer, Apotheker, Studienkoordinator, anderes Studienpersonal oder deren Angehörige, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind); • BMI ≤20 kg/m2; • Einnahme von anderen (oral oder injizierbaren) antidiabetischen hypoglykämischen Wirkstoffen als Metformin (z.B. Sulfonylharnstoff, α-Glucosidaseinhibitor, Thiazolidinedione, Exenatid, Dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4]-Inhibitoren, Insulin) innerhalb von 3 Monate vor dem Screening; • Vorgeschichte an Adipositas-Chirurgie, Behandlung von Fettleibigkeit oder nicht stabile Diät während der drei Monate vor dem Screening; • Einnahme von systemischen Glucokortikoiden (außer zeitgemäßer Anwendung oder in inhalierter Form) für mindestens eine Woche innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Einnahme jeglicher Studienmedikation innerhalb von drei Monaten vor dem Screening; **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Lixisenatide:** • Klinisch relevante Vorgeschichte einer gastrointestinalen Erkrankung in Verbindung mit länger andauernder Übelkeit und Erbrechen, insbesondere, Gastroparese und gastroösophageale Reflux Krankheit , die eine medizinische Behandlung erfordert während der sechs Monate vor dem Screening; • Jegliche vorherige Behandlung mit Lixisenatid (z. B. Teilnahme an einer vorangegangenen Lixisenatid-Studie); • Allergische Reaktion auf jede Art von GLP-1-Antagonisten (z.B. Exenatide, Liraglutid) oder auf Metacresol **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Sitagliptin:** • Vorgeschichte einer ernsthaften Hypersensitivitätsreaktion auf Sitagliptin • Moderate oder schwere Nierenerkrankung (Kreatinin-Beseitung von weniger als 50ml/min); **Zusätzliche Ausschlusskriterien am Ende der Run-in Phase:** • Rücknahme der Einverständniserklärung • Keine Compliance während der einfach verblindeten Run-in Phase: mehr als zwei Injektionen verpasst • Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die nach Meinung des Versuchsleiters einen Studieneinschluss verhindern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Ort der Studiendurchführung** Die Studie wurde weltweit in 13 Ländern und 92 Zentren durchgeführt.(die einzelnen Zentren sind im Anhang des Studienberichtes aufgeführt) **Studienorganisation:** Prof. Luc Van Gaal Antwerp University Hospital, Department of Endocrinology and Diabetology, Wilrijkstraat 10, 2650 EDEGEM, Belgien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Das Prüfpräparat (Lixisenatid bzw. Sitagliptin) wurde eine Stunde vor dem Frühstück subkutan injiziert (einmal täglich, QD). Ausnahmen: • Am Tag von Vor-Ort-Terminen in den Studienzentren erfolgte die Injektion nach der Entnahme der Blutproben, die im nüchternen Zustand genommen werden mussten • Bei Vor-Ort-Terminen, wenn eine standardisierte Mahlzeit verabreicht wurde, erfolgte die Injektion exakt 30 min vor dieser Mahlzeit im Studienzentrum
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	Primär: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} <7 % UND einer Gewichtsabnahme von mindestens 5 % nach 24 Wochen im Vergleich zu den Ausgangsparametern. Die Analyse erfolgte mit der Methode nach Cochran-Mantel-Haenszel Sekundär: • Absolute Änderung des HbA_{1c} nach 24 Wochen; • Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} <7% oder ≤6.5% nach 24 Wochen; • Absolute Änderung des Körpergewichtes nach 24 Wochen; • FPG nach 24 Wochen; • Insulinresistenz; • 2h PPG, Plasma- und Proinsulin, C-Proteins, Glucagon nach einem Test mit standardisierten Mahlzeiten; • Notfalltherapie • Sicherheits- und Verträglichkeitsbestimmung von Lixisenatid sowie Pharmakovigilance • Bestimmung der anti-Lixisenatid-Antikörperentwicklung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung beruht auf dem primären Endpunkt (CFB HbA_{1c}). Folgende Annahmen fließen dabei ein: • zweiseitiges 95 %-iges Konfidenzintervall • 90 % Power • Anteil Responder mit Lixisenatid 25 % und 10 % mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sitagliptin • Standardabweichung 1,3 Mit oben stehenden Annahmen wurde eine Stichprobengröße von 300 Patienten (150 je Studienarm) als ausreichend angesehen, um Überlegenheit von Lixisenatid gegenüber Sitagliptin zu zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde nicht geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe zur Generierung der zufälligen Zuteilung. Die Zuteilung erfolgte nach einer vordefinierten Randomisierungsliste.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Screening-HbA1c (<8.0%, ≥8.0%) und BMI (<35 kg/m², ≥35 kg/m²).
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	Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten Lixisenatid bzw. Sitagliptin. Behandlungsnummern wurden mit Hilfe des interactive voice response system (IVRS) zugewiesen und von ClinPhone gemäß einer festgelegten Zufallsliste verwaltet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es finden sich keine Angaben zur Durchführung der Randomisierung.
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?	Die Probanden/ Patienten und diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten waren verblindet. Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren verblindet. Weder der Versuchsleiter, noch der Sponsor hatten von der Baselineerhebung bis zum Studienende Zugang zu den Ergebnissen der Effektivitätsendpunkte. Falls das Zentrallabor einen FPG und HbA_{1c} über dem Risikoschwellenwert erfasst hat, musste der Versuchsleiter vom Zentrallabor verständigt werden. ARAC Mitglieder mussten allergische Reaktionen oder Reaktionen die der einer allergischen ähnlich sind, in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. CAC Mitglieder mussten wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. Es finden sich keine Angaben, wie die Verblindung vorgenommen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Lixisenatid für subkutane Injektion wurde als wässrige Lösung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	in einer 3mL Glasampulle geliefert. Der zugehörige Placebo wurde in ähnlicher Weise bereitgestellt. Sitagliptin (100 mg) und zugehöriger Placebo wurden als Kapsel zur oralen Einnahme zur Verfügung gestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® generiert (Version 9.2 oder höher). Kontinuierliche Daten wurden mit Hilfe von deskriptiver Statistik nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Kategorische Daten wurden mit Hilfe von Zahlen und Anteilen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Es wurden folgende Populationen genutzt, um die Daten der Studie zu präsentieren: • mITT (modified intent-to-treat): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben • Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben **Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt wurde mit Hilfe von Cochran-Mantel-Haenszel und den Strata der Randomisierung (HbA1c (<8.0, ≥8.0%), BMI (<35, ≥35 kg/m²)) analysiert und der zugehörige p-Wert bestimmt. Unterschiede zwischen Lixisenatid und Sitagliptin sowie das 95%-ige Konfidenzintervall (KI) wurden mit Hilfe der gewichteten Mittel der Behandlungsdifferenz für jedes Stratum nach CMH berechnet. **Sekundäre Endpunkte:** Die sekundären Endpunkte wurden in die Analyse der kontinuierlichen Variablen und kategorialen Variablen eingeteilt. Es wurden keine konfirmatorischen statistischen Tests für sekundäre Endpunkte durchgeführt. Kontinuierliche Variablen: • Absolute Änderung des HbA_{1c} von Baseline bis Woche 24; • Absolute Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 24; • Änderung des 2h-PPG (mmol/l) nach standardisierten Mahlzeiten von Baseline bis Woche 24; • Veränderung in FPG (mmol/l) von der Baseline bis Woche 24; • Änderung in folgenden Variablen im nüchternen Zustand: Insulin (pmol/l), C-peptid (mmol/l), Glucagon (ng/l), Proinsulin (pmol/l), Proinsulin:Insulin-Wert von Baseline bis Woche 24; • Änderung der Insulinresistenz von Baseline bis Woche 24; • Änderung der β-Zellfunktion von Baseline bis Woche 24; Kategoriale Variablen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Prozentsatz der Patienten mit HbA1c <7% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c ≤6.5% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten, die eine Notfalltherapie während der 24-wöchigen Behandlungsphase benötigen; • Prozentsatz der Patienten mit ≥5% Gewichtsverlust (kg) vom Baseline bis Woche 24. Die kontinuierlichen sekundären Variablen wurden mit einem ANCOVA-Modell (fixe Effekte der Behandlung, Strata der Randomisierung, Ursprungsland) mit dem entsprechenden Baselinewerten als Kovariate analysiert. Die adjustierten Änderungen wurden mit Standardfehler und Konfidenzintervall dargestellt. Die kategorialen Variablen wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode ausgewertet und die Konfidenz-intervalle basierend auf dem gewichteten Mittel der Behandlungsdifferenz dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen der HbA_{1c}+ Gewichtsreduktions-Daten: • Rasse (Kaukasier, Nicht-Kaukasier) • Ethnizität (Hispanisch, Nicht-Hispanisch) • Geschlecht • Baseline-BMI ($< 35, \geq 35$ kg/m^2) • Baseline-HbA_{1c} (< 8 %, ≥ 8 %) Analyse der Daten mittels CMH. Für die Bestimmung des Effekts innerhalb der Gruppe der Responder für folgende Subgruppen wurde CMH genutzt: • Anti-Lixisenatid-Antikörperstatus in Woche 24 (negativ/positiv) • Anti-Lixisenatid-Antikörperkonzentration in Woche 24 unterteilt in 5 Gruppen
-	**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= 329), Placebo (n= 167) b) Lixisenatid (n= 328), Placebo (n= 167) c) Lixisenatid (n= 304), Placebo (n= 158)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Lixisenatid-Behandlung abgebrochen (n= 16) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 4 • Schlechte Compliance: 3 • Lost to follow-up: 2 • Andere Gründe: 7 Sitagliptin-Behandlung abgebrochen (n= 11) Gründe: • unerwünschte Ereignisse: 5 • Lost to follow-up: 1 • Andere Gründe: 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitpunkt der ersten Patientenaufnahme: 31. August 2009 Zeitpunkt des Studienabschlusses des letzten Patienten: 19. März 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

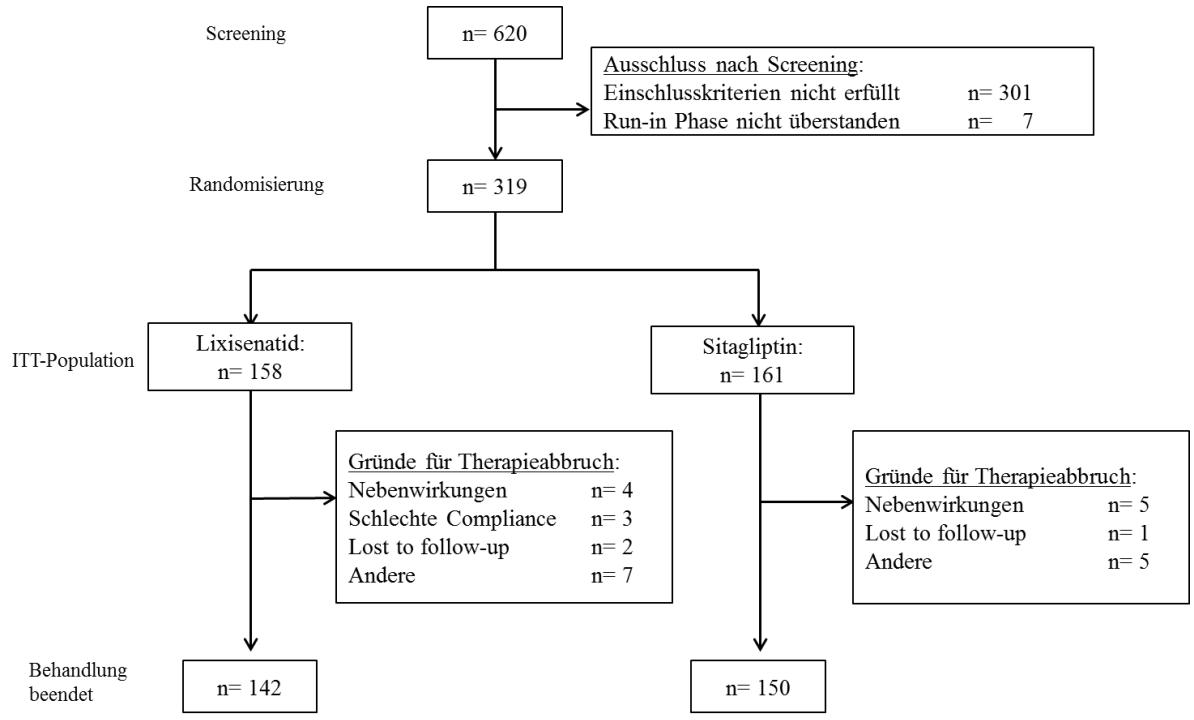

Abbildung 4-31: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie EFC10780 (NCT00976937)

Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-S (NCT00713830)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primär:** Evaluierung der Effekte von AVE0010 (folgend benannt nach internationalem Freinamen Lixisenatid) auf die glykämische Kontrolle im Vergleich zu Placebo als Zusatzmedikation zu Sulfonylharnstoff mit oder ohne Metformin hinsichtlich einer absoluten Reduktion von glykosiliertem Hämoglobin (HbA1c) über einen Zeitraum von 24 Wochen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. **Sekundär:** Evaluierung der Effekte von Lixisenatid hinsichtlich: • Prozentsatz von Patienten mit HbA1c < 7 % oder HbA1c ≤ 6.5 %; • Körpergewicht; • Nüchternplasmaglukose (FPG); • β-Zellfunktion kontrolliert anhand Homeostasis Model Assessment (HOMA- β); • 2-Stunden Postprandial Plasmaglukose (PPG), Glukagon, Insulin, Proinsulin und C-Peptid nach standardisiertem Nahrungsaufnahmetest in einer Substudie mit allen Patienten in ausgewählten Zentren (annähernd 30 % aller randomisierten Patienten); • Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lixisenatid; • Pharmakokinetik von Lixisenatid sowie Entwicklung von Anti-Lixisenatid-Antikörpern
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, 2-armige, parallele Gruppen, Zuteilungsverhältnis: 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	4 Protokolländerungen wurden vorgenommen: **Änderung 1** (22 September 2008) Klarstellung einiger Studienverfahren, administrative Veränderungen, und Korrektur kleiner Fehler. Die Nutzen-Risiko-Bewertung und Studienverfahren wurden nicht verändert. **Änderung 2** (26 Februar 2009) Richtet sich an die Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) bzgl. der kardiovaskulären Beurteilung wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse. Das Protokoll wurde durch die Planung des Gebrauchs von CAC und die Beurteilung von Lipidparametern (Gesamt Cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglyceride) und Mikroalbuminuria während der Studie geändert. Richtet sich an den Anforderungen der Gesundheitsbehörden (einige Länder) für eine verstärkte Kontrolle von Markern für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		C-Zell-Tumore der Schilddrüse; basierend auf zusätzlicher Information von anderen GLP-1 Antagonisten, die zurzeit in der Entwicklungsphase sind. Das Protokoll wurde durch die Aufnahme der Kontrolle des Serum Calcitonin, Kalzium, und Phosphorus geändert. Präzision der Lagerkonditionen des Prüfpreparats. Klarstellung einiger Studienverfahren. Die Nutzen-Risiko-Bewertung und Studienverfahren wurden nicht verändert **Änderung 3** (2 Juli 2009) Sprach die neusten Richtlinien an um eine aussagekräftige Evaluation der Sicherheit zu gewährleisten. Das Protokoll wurde durch die Planung von Folgemaßnahmen für Patienten die die Studie vorzeitig verließen geändert. Diese Änderung galt für alle Patienten, die die Behandlung nach der Implementierung der Änderung abgebrochen haben. Die Nutzen-Risiko-Bewertung und Studienverfahren wurden nicht verändert **Änderung 4** (14 Januar 2010) Richtet sich an die Anforderungen der Gesundheitsbehörden bezogen auf: • Akute Pankreatitis und nichtklinische C-Zell-Erkrankungen der Schilddrüse, die zuvor mit der Darreichung von bestimmten GLP-1 Analogen berichtet wurden.; • Übelkeit und Erbrechen, zuvor assoziiert mit GLP-1 Analogen, die zu einer Dehydration mit einer anschließenden verminderten Nierenfunktion führen könnten. Eingeschränkte Nierenfunktion könnte das Risiko von Metformin-assoziierten Laktatazidose erhöhen. • Das Protokoll wurde geändert durch die Planung von: • Unverzüglicher Abbruch der Behandlung mit dem Prüfpräparat im Falle eines Verdachts auf Pankreatitis (klinische Symptome suggestiv für Pankreatitis assoziiert mit erhöhter Amylase und /oder Lipasewerten); • Klarstellung des Managements von Patienten mit erhöhten Amylase und/ oder Lipasewerten während des Versuchs; • Klarstellung des Managements von Patienten mit erhöhten Calcitoninwerten während des Versuchs; • Kontrolle der Nierenfunktion (Serum Kreatinine) im Falle von länger andauernder schwerer Übelkeit und Erbrechen. Weitere: • Richtete sich an die Anforderungen einer Mindestanzahl an Patienten die mindestens 18 Monate lang in Langzeitstudien mit Lixisenatid behandelt werden; • Das Protokoll wurde durch eine Verlängerung der Studienzeit verändert: die Studie sollte ca. in Woche 76 (Besuch 24) für alle Patienten enden. • Vereinfachung des Blutzucker-Managements entsprechend des medizinischen Fachurteils der Versuchsleiter.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Das Protokoll wurde durch die Planung, die Wirksamkeitsparameter nach einem Behandlungsjahr preis zu geben geändert (z.B. wenn der Patient in Woche 52 Besuch [Besuch 18] oder später abgeschlossen hat oder das Zentrallabor HbA1c und FPG Werte nach Abschluss der Behandlungsbesuchs zur Verfügung stellt. • Berichtigungen von kleinen Unstimmigkeiten und Klarstellung der Studienverfahren im Protokoll.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit T2DM, gemäß der Definition der World Health Organization, die zur Zeit des Screening Besuchs, seit mindestens 1 Jahr diagnostiziert waren und unzureichend eingestellt waren mit einem Sulfonylharnstoff allein oder einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin; • Schriftliche Einwilligungserklärung erhalten. **Ausschlusskriterien** • HbA1c <7.0% oder HbA1c >10% zum Screeningzeitpunkt; • Alter zur Zeit des Screenings < gesetzliches Mindestalter für Studienteilnahme • Frauen im gebärfähigen Alter mit keiner wirksamen Methode der Schwangerschaftsverhütung (Frauen im gebärfähigen Alter [prämenopausal, nicht chirurgisch bedingt steril für mindestens 3 Monate vor dem Screening Besuch] mussten einen bestätigten negativen Serum-β-humane-Choriongonadotropin (β-hCG)-Schwangerschaftstest beim Screening Besuch vorweisen. Während der Studien mussten Sie eine wirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung einsetzen und einem erneuten Serum β-hCG Schwangerschaftstest an zugewiesenen Terminen zusagen. • Typ-1-Diabetes mellitus; • Sulfonylharnstoff in einer geringeren als der maximaleffektiven Dosis in Abhängigkeit des lokalen Labels; • Sulfonylharnstoff in keiner stabilen (unveränderten) Dosis innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening; • Im Falle einer Medikation mit Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff, keine stabile (unveränderte) Dosis von minimal 1,5 g / Tag (ausgenommen Minimum 0,75 g / Tag in Japan und 1,0 g / Tag in Südkorea) mindestens innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening; • FPG zur Zeit des Screenings >250 mg/dL (>13.9 mmol/L); • Vergangenheit mit fehlender Hypoglykämie-Wahrnehmung; • Body mass index BMI ≤20 kg/m2; • Gewichtsveränderung von mehr als 5kg innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Vorgeschichte einer ungeklärten Pankreatitis, chronischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pankreatitis, Pankreatektomie , Magenoperation, chronischen entzündlichen Darmerkrankung • Vorgeschichte einer metabolischen Azidose, einschließlich einer diabetischen Ketoazidose, innerhalb einer Jahres vor dem Screening • Hämoglobinopathie oder hämolytische Anämie, Transfusion von Blut oder Plasmaprodukten innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Herzversagens mit Krankenhausaufenthalt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Vorgeschichte eines Drogen- oder Alkoholmissbrauchs innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening; • Kardiovaskuläre-, Leber-, neurologische, endokrine Erkrankung, (aktiver maligner Tumor), bösartiger Tumor oder eine andere wesentliche Systemerkrankung oder Patienten mit einer geringen Lebenserwartung, die die Implementierung des Protokolls oder die Interpretation der Studienergebnisse erschweren. Vorgeschichte oder Vorhandensein einer klinisch signifikanten diabetischen Retinopathie, Vorgeschichte oder Vorhandensein eines Makulaödems, für das mit großer Wahrscheinlichkeit während der Studie eine Lasertherapie nötig sein wird. • Unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck zur Zeit des Screenings mit einem systolischen Blutdruck (SBP) in Ruhe oder diastolischen Blutdruck (DBP)jeweils >180 mmHg oder >95 mmHg; • Laborbefunde zur Zeit des Screenings: o Aaspartat- Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), oder Alkalin-Phosphatase (ALP): > 2 mal der Obergrenze des Normalwertes (upper limit of the normal; ULN) , o Amylase und/oder Lipase: >3 mal ULN, o Gesamt Bilirubin: >1.5 mal ULN (außer im Falle von Gilbert's Syndrom), o Hämoglobin <11 g/dL und/oder Neutrophile <1500/mm3 und/oder Plättchen <100 000/mm3, o Positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigenen (HBsAg)- und/oder Hepatitis-C-Antikörper (HCAb)-Test, o Positiver Serum-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter • Bei körperlicher Untersuchung identifizierte klinisch signifikante Veränderung, Labortests, Elektrokardiogramm (EKG) oder körperliche Vitalwerte zur Zeit des Screenings, die, nach der Beurteilung durch den Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers, den sicheren Abschluss der Studie verhindern würden oder die Wirksamkeitsbewertung einschränkt; • Patienten die, aus irgendeinem Grund durch die Beurteilung des Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers als für die Studie ungeeignet angesehen werden (z.B. Unmöglich den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		spezifischen Protokoll-Anforderungen zu erfüllen, wie z.B. an geplanten Arztbesuchen teilzunehmen, eine Selbstinjektion durchzuführen; eine wahrscheinliche Einnahme von Medikamenten während der Screeningphase, die laut Studienprotokoll nicht erlaubt sind; Versuchsleiter oder jede Art von Zweitprüfer, Apotheker, Studienkoordinator, anderes Studienpersonal oder deren Angehörige direkt bei der Durchführung des Studie beteiligt); • Patienten einem Zustand oder mit Begleiterkrankungen, die zu einer Nichtevaluierbarkeit der Wirksamkeit führen; • Einnahme von anderen oralen oder injizierbaren antidiabetischen oder hypoglykämischen Wirkstoffen außer Sulfonylharnstoff oder Metformin (z.B. α-Glucosidase Inhibitor, Thiazolidinedione, Rimonabant, Exenatid, Dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4] Inhibitoren, Insulin) innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening; • Einnahme von Glukokortikoiden (ausschließlich topischer Anwendung oder inhalierte Form) für 1 Woche oder mehr innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Einnahme jedweder Studienmedikamente innerhalb der 3 Monate vor Screening; • Schwangerschaft, Laktation; • Jede Art von Behandlung mit Lixisenatid (z.B. Teilnahme an einer früheren Lixisenatid Studie). **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit der vorgeschriebenen Sockeltherapie (z.B. Metformin):** • Nierenfunktionsstörung bestimmt durch Serum Kreatinin >1.4 mg/dL bei Frauen und Serum Kreatinin >1.5 mg/dL bei Männern. **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Lixisenatid:** • Endstadium einer Nierenerkrankung definiert durch eine Serumkreatininclearance < 15 ml / min (kalkuliert mit Hilfe der Cockroft und Gault Formel) und / oder Patienten unter Dialyse (wenn keine Metformintherapie); • Klinisch relevante Vorgeschichte einer gastrointestinalen Erkrankung in Verbindung mit länger andauernder Übelkeit und Erbrechen, insbesondere, Gastroparese und gastroösophageale Reflux Krankheit (GERD), die eine medizinische Behandlung erfordert • Allergische Reaktion auf jede Art von GLP-1-Antagonisten (z.B. Exenatide, Liraglutid) oder auf Metacresol **Zusätzliche Ausschlusskriterien am Ende der single-blind Placebo run-in Phase:** • Rückzug der Einwilligungserklärung (Patient nicht weiter Willens bzw. ohne Rückkehr in Zentrum) • Keine Compliance, Ausbleiben von mindestens 2 Injektionen während der single-blind Placebo run-in Phase (nachgewiesen im Patiententagebuch); • Patienten mit jedweden unerwünschten Ereignissen, welche durch Begutachtung des Untersuchers einen Einschluss in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Studie umöglich macht. Ein Patient konnte nicht mehr als einmal in die Studie aufgenommen werden (z.B. Einschluss in die run-in Phase oder zweimaliges Randomisieren).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Ort der Studiendurchführung** Die Studie wurde weltweit in 16 Ländern und 136 Zentren durchgeführt.(die einzelnen Zentren sind im Anhang des Studienberichtes aufgeführt) **Studienorganisation** Dr Julio Rosenstock, Dallas Diabetes and Endocrine Center, 7777 Forest Lane C-685, 75230 Dallas, Texas, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Lifestyle- und Diättherapie, welche vor dem Screening starteten wurden in der Studie beibehalten. Diät- und Lifestyleempfehlungen konsistent mit internationalen oder lokalen Leitlinien Patienten mit Typ-2-Diabetes betreffend mussten durch einen registrierten Diabetologen oder qualifizierte Ernährungsberater erfolgen. Patienten erhielten Sulfonylharnstoffe in einer stabilen, mindestens der maximaleffektiven Dosis abhängig vom lokalen Labeling während der Studie. Diese Dosis sollte bereits stabil (unverändert) innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening bestanden haben. Im Falle einer Medikation mit Metformin, waren die Patienten auf eine stabile Dosis (minimal 1,5 g / Tag [ausgenommen Minimum 0,75 g / Tag in Japan und 1,0 g / Tag in Südkorea]) mindestens innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening und während der Studie eingestellt. Das Prüfpräparat Lixisenatid oder das voulmenangepasste Placebo wurde 1 Stunde vor der ersten Mahlzeit mit Hilfe eines Injektors (OptiClik®) selbstständig subkutan injiziert (einmal täglich, QD).
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	Primär: Veränderung HbA1c von der Baseline bis Woche 24 (Studienende); Kurzbezeichnung: CFB HbA1c Sekundär: • Anteil der Patienten mit einem HbA1c <7% oder ≤6.5% nach 24 Wochen(HbA1c Responder) • CFB FPG und Körpergewicht nach 24 Wochen; • Anteil der Patienten, die innerhalb der 24 Wochen Notfallmedikation benötigten Während der nachfolgenden Studienzeit (24-52 Wochen) werden HbA1c, FPG und Körpergewicht in regelmäßigen Abständen gemessen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	*Für den primären Wirksamkeitsendpunkt, wurde eine Analyse der Patienten eingefügt, die die 24-wöchige Behandlungsperiode abgeschlossen haben und die Notfalltherapie nicht vor der 24. Woche begonnen haben, in die*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		SAP Version hinzugefügt. Diese wurde am 28. April. 2008 genehmigt. *Ein neuer sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde hinzugefügt: Prozentsatz von Patienten mit ≥ 5 % Gewichtsverlust (kg) von der Baseline in Woche 24. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse hinzugefügt um die Auswirkung der Rettungstherapie auf die Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte zu beurteilen.*
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung beruht auf dem primären Endpunkt (Veränderung von Baseline zu Woche 24 bezüglich HbA1c). Die Berechnung beruht auf der Annahme einer Standardabweichung von 1,3 % mit einem zweiseitigen Test auf 5 % Signifikanzlevel und basierend auf einen 2-Sample t-Test. Durchgeführt wurde die Berechnung mit nQuery® Advisor 5.0. Eine Stichprobengröße von 855 Patienten (570 für Lixisenatid und 285 für Placebo) wurde als ausreichend angesehen, um Unterschiede von 0,5 % (oder 0,4 %) in der absoluten Veränderung von HbA1c von Baseline zu Woche 24 zwischen Lixisenatid und Placebo mit einer Power von 99 % (oder 98 %) zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde nicht geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Screening-HbA1c (<8.0%, ≥8.0%) und Metformintherapie (ja, nein) zum Screeningzeitpunkt.
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	Patienten wurden mit einem Verhältnis von 2:1 randomisiert um entweder Lixisenatid oder Placebo zu erhalten. Behandlungsnummern wurden mit Hilfe des interactive voice response system (IVRS) zugewiesen und von S-CLINICA gemäß einer festgelegten Zufallsliste verwaltet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Behandlungsnummern wurden an Tag 1 (Besuch 3) nach Fertigstellung der Baseline Beurteilung zugewiesen und dann jedes Mal wenn ein neues Behandlungsset gebraucht wurde. Ein Patient wurde als randomisiert bezeichnet, wenn der Patient registriert und einer Behandlungsnummer zugewiesen wurde (dokumentiert im IVRS log file).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)	Die Probanden / Patienten und diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten waren verblindet. Die Studie war doppelblind in Bezug auf die aktive als auch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Placebotherapie. Jedoch war das Medikationsvolumen nicht verblindet. Die Untersucher hatten kein Zugriff auf die Randomisierungs-codes (Medikationscodes). Nur in Ausnahmefällen, wenn das Wissen über das zu untersuchende Arzneimittel esentiell war, um den Patienten zu behandeln, war ein Zugriff erlaubt. Weder der Versuchsleiter, noch der Sponsor hatten Zugang zu den Hauptdaten der Effiktivitätsendpunkte (z.B. HbA1c und FPG) von der Baselineerhebung bis zu Woche 52 (Untersuchungszeitpunkt 19). Falls das Zentrallabor einen FPG (und HbA1c nach Woche 12) über dem Risikolevel erfasst hat, musste der Versuchsleiter vom Zentrallabor verständigt werden. Nach der Implementierung der Änderung 4 des Protokolls und nachdem der Patient Woche 52 beendet hat (Besuch 19) oder nach Abschluss des Behandlungsbesuchs stellt das Zentrallabor HbA1c- und FPG-Werte zur Verfügung. ARAC Mitglieder mussten allergische Reaktionen oder Reaktionen die der einer allergischen ähnlich sind, in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. CAC Mitglieder mussten wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS®, Version 9.1.3 oder höher, generiert. Kontinuierliche Daten wurden, mit Hilfe von deskriptiver Statistik, nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Kategorische Daten wurden mit Hilfe von Zahlen und Anteilen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. **Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt (Veränderung in HbA1c von Baseline bis Woche 24) wurde mit Hilfe vom einer Varianzanalyse (ANCOVA-Model) mit den Behandlungsgruppen (Lixisenatid und Placebo), den Strata der Randomisierung (HbA1c (<8.0, ≥8.0%), BMI (<30, ≥30 kg/m²)), mit „Land“ als fester Effekt und Baseline-HbA1c als Kovariate durchgeführt. Unterschiede zwischen Lixisenatid and Placebo im 2-seitigen 95%-igen Konfidenzintervall (KI) wurden mit ANOVA berechnet sowie die p-Werte angegeben. Der Shapiro-Wilk-Test für Normalverteilung und Levene´s Test für Homogenität der Varianz wurden angewendet um die Vorausssetzungen für das ANCOVA-Modell zu prüfen. Im Falle entscheidender Abweichungen von diesen Voraussetzungen wurde eine normalisierte Rangtransformation (Tukey´s rank test) zum selben ANCOVA-Modell als Sensitivitätsanalyse angewendet. Ergebnisse die während der weiterführenden variablen Behandlung erhoben wurden, wurden lediglich mittels deskriptiver Statistik ausgewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Endpunkte: Die sekundären Endpunkte wurden in die Analyse der kontinuierlichen Variablen und kategorialen Variablen eingeteilt. Endpunkte ausgewertet als kontinuierliche Variablen waren: • Veränderung in 2-Stunden PPG (mmol/l) nach einer standardisierten Nahrungsaufnahme von Baseline zu Woche 24; • Veränderung in FPG (mmol/L) von Baseline bis Woche 24; • Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 24; • Veränderung der β-Zellfunktion erhoben durch HOMA-β von Baseline bis Woche 24; • Veränderung in Glukoseentgleisung (2-Stunden PPG– Plasmaglukose 30 Minuten vor Nahrungsaufnahme vor der Administration des Arzneimittels) (mmol/l) nach einer standardisierten Nahrungsaufnahme von Baseline zu Woche 24; • Veränderung der folgenden Variablen im Nüchternzustand (30 Minuten vor Nahrungsaufnahme vor der Administration des Arzneimittels) und Konditionen 2-Stunden postprandial erhoben nach standardisierter Nahrungsaufnahme: Glukagon (ng/l), Plasmainsulin (pmol/l), Proinsulin (pmol/l), Verhältnis Proinsulin zu Insulin und C-Peptide (nmol/l) von Baseline zu Woche 24. Endpunkte ausgewertet als kategorielle Variablen waren: • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c <7% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c ≤6.5% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten , die eine Notfalltherapie während der 24-wöchigen Behandlungsphase benötigen; • Prozentsatz der Patienten mit ≥5% Gewichtsverlust (kg) vom Baseline bis Woche 24. Im Falle der statistischen Signifikanz des primären Endpunts mit $\alpha = 0.05$ das Testverfahren konnte weitergeführt werden für die sekundären Effizienzvariablen. Eine Priorisierungsreihenfolge wurde wie folgend definiert: • Veränderung in 2-Stunden PPG (mmol/l) nach einer standardisierten Nahrungsaufnahme von Baseline zu Woche 24; • Veränderung in FPG (mmol/L) von Baseline bis Woche 24; • Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 24; • Veränderung der β-Zellfunktion erhoben durch HOMA-β von Baseline bis Woche 24; • Anteil von Patienten, die einer Rescue-Therapie bedurften während der 24-wöchigen doppelblinden Hauptstudien-periode. Die Tests stoppten als bald ein Endpunkt nicht statistisch signifikant in Bezug auf $\alpha = 0.05$ erschien. Keine multiplen Adjustierungen wurden durchgeführt als jene, die oben erwähnt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sind. Die kontinuierlichen sekundären Variablen wurden ähnlich der HbA1c Analyse mit einem ANCOVA-Modell (vergleichbar mit dem Modell aus der primären Analyse) mit den entsprechenden Baselinewerten als Kovariate analysiert. Die kategorialen Variablen (Prozentsatz der Patienten mit HbA1c <7% in Woche 24; Prozentsatz der Patienten mit HbA1c ≤6.5% in Woche 24; Prozentsatz der Patienten , die eine Notfalltherapie während der 24-wöchigen Behandlungsphase benötigen) wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode ausgewertet. Diese wurde auf die Randomisierungs-Schichten (Screening HbA1c[<8.0%, ≥8.0%] und Screening Metformintherapie [ja, nein]) stratifiziert. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit ≥5% Gewichtsverlust (kg) vom Baseline bis Woche 24 wurden zusammenfassend dargestellt nach Beahndlungsgruppen. Ergebnisse aller Endpunkte während der variablen Verlängerungsperiode (>24 Wochen) wurden ausschließlich mit Hilfe von deskriptiven statistischen Methoden evaluiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen erfolgten mit den HbA1c-Daten zur zur Evaluierung der Konsistenz der Behandlungseffekte über folgende Subgruppen: • Rasse (Kaukasisch / Weiß, Schwarz, Asiatisch / Orientalisch, Andere); • Ethnie (Hispanisch, Nicht- Hispanisch); • Altersgruppe (<50, ≥50 to <65, ≥65 Jahre); • Geschlecht; • Baseline BMI (<30 kg/m^2 , ≥30 kg/m^2); • Baseline HbA 1c (<8.0%, ≥8.0%); • Metformintherapie zum Screeningzeitpunkt (ja, nein). Die Therapieeffekte in diesen Subgruppen wurden abgeschätzt für die Veränderung von Baseline des HbA1c zu Woche 24 in der mITT-Population, ausgeschlossen die erhobenen Daten nach der Anwendung einer Rescue-Medikation, unter Verwendung des oben beschriebenen ANCOVA-Modells unter Hinzunahme des Subgruppenfaktors und der Medikation mit Subgruppenfaktor-Interaktion als *fixed effects*. Die adjustierten Schätzer der Mittelwertunterschiede zwischen Lixisenatid und Placebo mit Standardfehler (SE) und 95 % Konfidenzintervall wurden über die Subgruppen angegeben. Zusätzlich wurde der Behandlungseffekt in Abhängigkeit des Landes in einem ähnlichen ANCOVA-Modell abgebildet. Ebenfalls in einem ANCOVA-Modell wurden innerhalb der Behandlungsgruppen die Effekte abgeschätzt für die Veränderung von Baseline zu Woche 24 des HbA1c zu folgenden Subgruppen: • Anti-Lixisenatid Antikörperstatus (positiv, negativ) zu Woche 24; • Anti-Lixisenatid Antikörperkonzentration zu Woche 24, unterteilt in 5 Subgruppen basierend auf den Quartilen der beobachteten Verteilung quantifizierbarer Konzentrationen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zusätzlich zu denen < LLOQ. Die adjustierten Mittelwerte für Lixisenatid und Placebo wurden gezeigt über die Subgruppen mit den entsprechenden SE und 95 % KI. Sensitiviätsanalyse: Eine Sensitiviätsanalyse zur Bestimmung des Einflusses der Rescue-Medikation wurde durchgeführt auf Basis aller geplanten HbA1c-Messungen während der Hauptstudienphase von 24 Wochen. Ein Multilevel-Modell mit zufälligen Steigungen und Achsenschnitten wurde verwendet zur Adjustierung der Effekte der Resue-Medikation. Graphische Darstellungen wurde präsentiert zur Darstellung des Effektes über die Zeit aller geplanten Untersuchungen für Patienten der mITT-Population; Patienten, die den 24 Wochen Studiezeitraum vollständig absolvierten und Patienten, die den 52 Wochen Studiezeitraum vollständig absolvierten.
-	**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= 573), Exenatid (n= 286) b) Lixisenatid (n= 573), Exenatid (n= 286) c) Lixisenatid (n= 544), Exenatid (n= 274)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Lixisenatid-Behandlung abgebrochen (n= 177) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 71 • Mangel therapeutischer Wirkung: 16 • Abweichung vom Prüfplan: 14 • Lost to Follow-up: 9 • Andere Gründe: 67 Placebo-Behandlung abgebrochen (n= 82) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 23 • Mangel therapeutischer Wirkung: 24 • Abweichung vom Prüfplan: 7 • Lost to Follow-up: 2 • Andere Gründe: 26
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Zeitpunkt der ersten Patientenaufnahme: 08. Juli 2008 Zeitpunkt des Studienabschlusses des letzten Patienten: 14.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	Januar 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

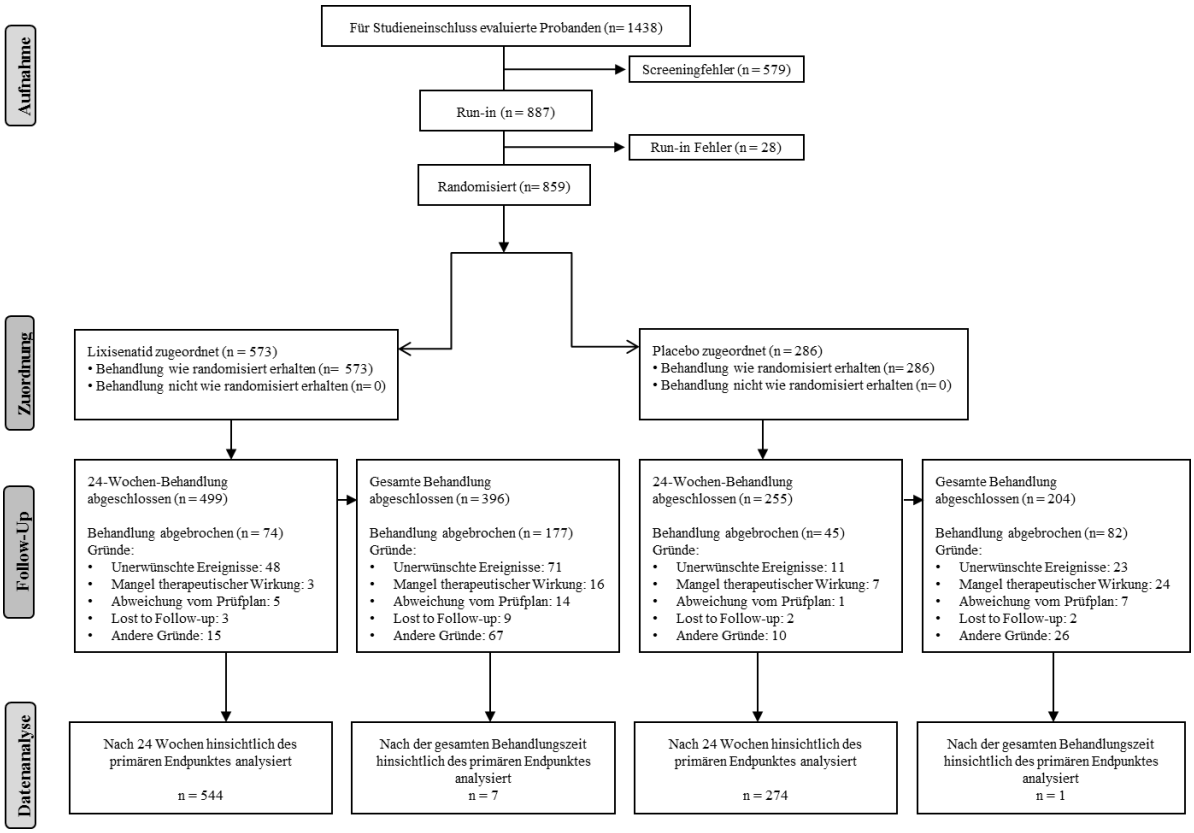

Abbildung 4-32: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-S (NCT00713830)

Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-L (NCT00715624)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lixisenatid zur glykämischen Kontrolle im Vergleich zu Placebo als Add-on zur Therapie mit basalem Insulin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes im Hinblick auf die absolute Reduktion von HbA_{1c} innerhalb von 24 Wochen. Die sekundären Ziele dieser Studie waren die Beurteilung von Lixisenatid auf: Körpergewicht, 2-Stunden PPG, Anteil der Patienten die einen HbA1c < 7 % und ≤ 6,5 %, FPG, Änderung des Plasma-Glucose-Profils, Änderung des Basalinsulins und der Insulindosis; die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit, der Antikörperentwicklung und der Pharmakovigilanz.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, zweiarmig, unbalanciert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es fanden keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn statt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit T2DM, gemäß der WHO-Definition, die zur Zeit des Screenings seit mindestens 1 Jahr diagnostiziert sind und nicht effizient mit Basalinsulin behandelt sind. Gründe dafür sind die klinische Notwendigkeit einer Behandlungsintensivierung mit einem schnellwirkenden Insulin oder die Unfähigkeit die Baseline-Basalinsulindosis aufgrund von Hypoglykämie zu erhöhen; • Schriftliche Einwilligungserklärung. **Ausschlusskriterien** • HbA1c <7.0% oder HbA1c >10% zum Zeitpunkt des Screenings; • gesetzliches Mindestalter zum Zeitpunkt des Screenings nicht erreicht • Frauen im gebärfähigen Alter mit unwirksamer Methode der Schwangerschaftsverhütung (Frauen im gebärfähigen Alter [prämenopausal, nicht chirurgisch bedingt steril seit mindestens 3 Monate vor dem Screening] mussten einen bestätigten negativen Serum β- humane Choriongonadotropin (β-hCG) Schwangerschaftstest beim Screeningbesuch vorweisen. Einsatz einer wirksamen Methode der Schwangerschaftsverhütung einsetzen und Zusage zu einem erneuten Serum β-hCG Schwangerschaftstest); • Typ 1 Diabetes mellitus;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlung mit Basalinsulin von weniger als drei Monaten vor Screening oder einem Wechsel der Insulinmedikation während der letzten drei Monate vor dem Screening; • Dosis von weniger als 30 U/Tag und/oder während der letzten zwei Monate vor dem Screening nicht stabil (±20 %); • Keine stabile Dosis an Metformin (wenn Behandlung erfolgte) von mindestens 1,5 g/Tag (Südkorea: 1 g/Tag) seit mindestens drei Monaten vor dem Screening; • FPG zur Zeit des Screenings >250 mg/dl (>13.9 mmol/l); • Vorgeschichte an nicht bewusster Hyperglykämie • BMI ≤20 kg/m^2; • Gewichtsveränderung von mehr als 5kg innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Vorgeschichte einer ungeklärten Pankreatitis, chronischen Pankreatitis, Pankreatektomie, Magen-/Darmoperation, chronischen entzündlichen Darmerkrankung • Vorgeschichte einer metabolischen Azidose, einschließlich einer diabetischen Ketoazidose, innerhalb einer Jahres vor dem Screening • Hämoglobinopathie oder hämolytische Anämie, erhaltener Transfusion von Blut oder Plasmaprodukten innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Herzversagens mit Krankenhausaufenthalt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Vorgeschichte eines Drogen- oder Alkoholmissbrauchs innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening; • Kardiovaskuläre-, Leber-, neurologische, endokrine Erkrankung, aktiver bösartiger Tumor oder eine andere wesentliche Systemerkrankung oder Patienten mit einer geringen Lebenserwartung, die die Implementierung des Protokolls oder die Interpretation der Studienergebnisse erschweren. Vorgeschichte oder Vorhandensein einer klinisch signifikanten diabetischen Retinopathie, Vorgeschichte oder Vorhandensein eines Makulaödems, für das mit großer Wahrscheinlichkeit während der Studie eine Lasertherapie nötig sein wird. • Unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck zum Zeitpunkt des Screenings mit einem systolischen Blutdruck (SBP) in Ruhe oder diastolischen Blutdruck (DBP) jeweils >180 mmHg bzw. >95 mmHg; • Laborbefunde zum Zeitpunkt des Screenings: o Aspartat- Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Alkalin-Phosphatase (ALP): > 2fach über Normalwert (upper limit of the normal; ULN) , o Amylase und/oder Lipase: > 3fach ULN, o Gesamtbilirubin: > 1,5fach ULN (außer im Falle von Gilbert's Syndrom), o Hämoglobin < 11 g/dl und/oder Neutrophile

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		< 1500/mm^3 und/oder Blutplättchen < 100.000/mm^3, o Positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigenen (HBsAg)- und/oder Hepatitis-C-Antikörper (HCAb)-Test, o Positiver Serum-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter • Bei körperlicher Untersuchung identifizierte klinisch signifikante Veränderung, Labortests, Elektrokardiogramm (EKG) oder körperliche Vitalwerte zum Zeitpunkt des Screenings, die, nach der Beurteilung durch den Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers, den sicheren Abschluss der Studie verhindern würden oder die Wirksamkeitsbewertung einschränkt; • Patienten, die aus irgendeinem Grund durch die Beurteilung des Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers als für die Studie ungeeignet angesehen werden (z.B. Unmöglichkeit die spezifischen Protokoll-Anforderungen zu erfüllen, wie z.B. an geplanten Arztbesuchen teilzunehmen, eine Selbstinjektion durchzuführen; eine wahrscheinliche Einnahme von Medikamenten während der Screeningphase, die laut Studienprotokoll nicht erlaubt sind; Versuchsleiter oder jede Art von Zweitprüfer, Apotheker, Studienkoordinator, anderes Studienpersonal oder deren Angehörige, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind); • Einnahme von anderen (oral oder injizierbaren) antidiabetischen hypoglykämischen Wirkstoffen außer Metformin (z.B. Sulfonylharnstoff, α-Glucosidaseinhibitor, Thiazolidinedione, Rimonabant, Exenatid, Dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4]-Inhibitoren, Insulin) innerhalb von 3 Monate vor dem Screening; • Einnahme von Glucokortikoiden (außer zeitgemäßer Anwendung oder in inhalierter Form) für mindestens eine Woche innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Einnahme jeglicher Studienmedikation innerhalb von drei Monaten vor dem Screening; • Schwangerschaft, Stillzeit; • Jede Art von Behandlung mit Lixisenatid (z.B. Teilnahme an einer früheren Lixisenatid-Studie). **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit der vorgeschriebenen Sockeltherapie (z.B. Metformin):** • Nierenfunktionsstörung definiert durch einen Serumkreatininwert >1.4 mg/dl bei Frauen und >1.5 mg/dl bei Männern (nur bei Patienten mit Metformin-Behandlung). **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Lixisenatid:** • Nierenkrankheit im Endstadium definiert durch eine Beseitigung des Serumkreatinins von mehr als 15 ml/min und/ oder Dialyse-Patienten, wenn diese nicht mit Metformin behandelt werden; • Klinisch relevante Vorgeschichte einer gastrointestinalen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung in Verbindung mit länger andauernder Übelkeit und Erbrechen, insbesondere, Gastroparese und gastroösophageale Reflux Krankheit (GERD), die eine medizinische Behandlung erfordert ; • Allergische Reaktion auf jede Art von GLP-1-Antagonisten (z.B. Exenatide, Liraglutid) oder auf Metacresol. **Zusätzliche Ausschlusskriterien am Ende der Run-in Phase:** • Rücknahme der Einverständniserklärung; • Keine Compliance während der einfach verblindeten Run-in Phase: mehr als zwei Injektionen verpasst; • Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die nach Meinung des Versuchsleiters einen Studieneinschluss verhindern.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Ort der Studiendurchführung** Die Studie wurde weltweit in 15 Ländern und 111 Zentren durchgeführt (die einzelnen Zentren sind im Anhang des Studienberichtes aufgeführt). **Studienorganisation** Dr. Matthew Riddle Oregon Health and Science University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Road, Portland Oregon 97239-3098, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Das Prüfpräparat (Lixisenatid bzw. Placebo) wurde eine Stunde vor dem Frühstück subkutan injiziert (einmal täglich, QD). Ausnahmen: • Am Tag von Vor-Ort-Terminen in den Studienzentren erfolgte die Injektion nach der Entnahme der Blutproben, die im nüchternen Zustand genommen werden mussten • Bei Vor-Ort-Terminen, wenn eine standardisierte Mahlzeit verabreicht wurde, erfolgte die Injektion exakt 30 min vor dieser Mahlzeit im Studienzentrum
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	Primär: Veränderung HbA1c von der Baseline bis Woche 24 (Studienende); Kurzbezeichnung: HbA1c Sekundär: • Anteil der Patienten mit einem HbA1c <7% oder ≤6.5% nach 24 Wochen(HbA1c Responder) • FPG und Körpergewicht nach 24 Wochen; • 2h PPG nach einem Test mit standardisierten Mahlzeiten • Änderungen im 7-Punkte selbsterfassten Plasmaglucose-Spiegel • Änderungen der Dosis des Basalinsulins und des Gesamt-insulins • Sicherheits- und Verträglichkeitsbestimmung von Lixisenatid sowie Pharmakovigilanz • Bestimmung der anti-Lixisenatid-Antikörperentwicklung Während der nachfolgenden Studienzeit (24-52 Wochen) werden HbA1c, FPG und Körpergewicht in regelmäßigen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abständen gemessen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung beruht auf dem primären Endpunkt (HbA1c). Folgende Annahmen fließen dabei ein: • zweiseitiges 95 %-iges Konfidenzintervall • 96 % (oder 86 %) Power • Mittlere Abweichung zwischen Lixisenatid und Placebo ≤ 0,5 % (oder 0,4 %) • Standardabweichung: 1,3 Mit oben stehenden Annahmen wurde eine Stichprobengröße von 450 Patienten (300 Patienten Lixisenatid und 150 Patienten Placebo) als ausreichend angesehen, um eine Differenz von 0,5 % (bzw. 0,4 %) zwischen Lixisneatid und Placebo nachweisen zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde nicht geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe zur Generierung der zufälligen Zuteilung. Die Zuteilung erfolgte nach einer vordefinierten Randomisierungsliste.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Screening-HbA1c (<8.0%, ≥8.0%) und Metformin-Gebrauch (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	Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten Lixisenatid bzw. Placebo. Behandlungsnummern wurden mit Hilfe des interactive voice response system (IVRS) zugewiesen und von S-CLINICA gemäß einer festgelegten Zufallsliste verwaltet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es finden sich keine Angaben zur Durchführung der Randomisierung.
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	Die Probanden/ Patienten und diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten waren verblindet. Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren verblindet. Weder der Versuchsleiter, noch der Sponsor hatten von der Baselineerhebung bis zum Studienende (Woche 52) Zugang zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	den Ergebnissen der Effektivitätsendpunkte. Falls das Zentrallabor einen FPG und HbA1c über dem Risikoschwellenwert erfasst hat, musste der Versuchsleiter vom Zentrallabor verständigt werden. Nach der Implementierung der Änderung 4 des Protokolls und nachdem der Patient Woche 52 beendet hat (Besuch 18) oder nach Abschluss des Behandlungsbesuchs stellt das Zentrallabor HbA1c und FPG Werte zur Verfügung. ARAC Mitglieder mussten allergische Reaktionen oder Reaktionen die der einer allergischen ähnlich sind, in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. CAC Mitglieder mussten wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. Es finden sich keine Angaben, wie die Verblindung vorgenommen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lixisenatid für subkutane Injektion wurde als wässrige Lösung in einer 3ml Glasampulle geliefert. Placebo wurde in ähnlicher Form als wässrige Lösung bereitgestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® generiert (Version 9.1.3 oder höher). Kontinuierliche Daten wurden mit Hilfe von deskriptiver Statistik nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Kategorische Daten wurden mit Hilfe von Zahlen und Anteilen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Es wurden folgende Populationen genutzt, um die Daten der Studie zu präsentieren: • mITT (modified intent-to-treat): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben und die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert aufweisen können • Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben **Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt (Veränderung des HbA1c von Baseline bis Woche 24) wurde mit Hilfe vom einer Varianzanalyse (ANCOVA-Model) mit den Behandlungsgruppen (Lixisenatid und Placebo), den Strata der Randomisierung (HbA1c (<8.0, ≥8.0%), BMI (<30, ≥30 kg/m²)) bzw. des Metformingebrauchs (ja/nein) und Studienland als fester Effekt und Baseline-HbA1c als Kovariate durchgeführt. Unterschiede zwischen Lixisenatid und Placebo sowie das 95%-ige Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert für die adjustierte mittlere Differenz zwischen Lixisenatid und Placebo wurden berechnet. Der Shapiro-Wilk Normalitätstest und der Levene´s Homogenitätstest wurden durchgeführt, um die Annahmen des ANCOVA Modells zu überprüfen. Ergebnisse die während der weiterführenden Behandlung (24-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		52 Wochen) erhoben wurden, wurden lediglich deskriptiv ausgewertet. **Sekundäre Endpunkte:** Die sekundären Endpunkte wurden in die Analyse der kontinuierlichen Variablen und kategorialen Variablen eingeteilt. Es wurden keine konfirmatorischen statistischen Tests für sekundäre Endpunkte durchgeführt. Kontinuierliche Variablen: • Änderung des 2h-PPG (mmol/l) nach standardisierten Mahlzeiten von Baseline bis Woche 24; • Änderung des 7-Punkte SMPG-Profils (mmol/l) von Baseline bis Woche 24; • Veränderung in FPG (mmol/l) von der Baseline bis Woche 24; • Veränderung des Körpergewichts (kg) von der Baseline bis Woche 24; • Änderung der Glucose-Abweichung nach standardisierten Mahlzeiten von Baseline bis Woche 24 • Änderung der täglichen Basalinsulindosis (U) bzw. der Gesamtinsulindosis (U) von Baseline bis Woche 24 Kategoriale Variablen: • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c <7% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c ≤6.5% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten , die eine Notfalltherapie während der 24-wöchigen Behandlungsphase benötigen; • Prozentsatz der Patienten mit ≥5% Gewichtsverlust (kg) von Baseline bis Woche 24. Die kontinuierlichen sekundären Variablen wurden- ähnlich wie bei der HbA1c Analyse- mit einem ANCOVA-Modell (vergleichbar mit dem Modell aus der primären Analyse) mit dem entsprechenden Baselinewerten als Kovariate analysiert. Die kategorialen Variablen wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode ausgewertet. Ergebnisse aller Endpunkte während der variablen Verlängerungsperiode (>24 Wochen) wurden ausschließlich mit Hilfe von deskriptiven statistischen Methoden evaluiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen der HbA_{1c}-Daten: • Rasse (Kaukasier, Farbig, Asiatisch, andere) • Ethnizität (Hispanisch, Nicht-Hispanisch) • Altersgruppe (< 50, 50 bis 65, ≥ 65) • Geschlecht • Baseline-BMI (< 30, ≥ 30 kg/m^2) • Baseline-HbA_{1c} (< 8 %, ≥ 8 %) • Metformingebrauch zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse der Daten mittels des ANCOVA-Modells (oben beschrieben) und festen Effekten. Für die Bestimmung des Effekts innerhalb der Gruppe (Änderung des HbA_{1c}-Wertes Baseline bis Ende Woche 24) für folgende Subgruppen wurde ebenfalls ein ANCOVA-Modell genutzt: • Anti-Lixisenatid-Antikörperstatus in Woche 24 (negativ/positiv) • Anti-Lixisenatid-Antikörperkonzentration in Woche 24 unterteilt in 5 Gruppen Sensitivitätsanalysen: Zur Bestimmung des Einflusses von Notfallmedikationen während der 24-wöchigen doppelt verblindeten Behandlungsphase.
-	**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= 329), Placebo (n= 167) b) Lixisenatid (n= 328), Placebo (n= 167) c) Lixisenatid (n= 304), Placebo (n= 158)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Lixisenatid-Behandlung abgebrochen (n= 53) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 26 • Mangel an therapeutischer Wirkung: 3 • Schlechte Compliance: 6 • Andere Gründe: 18 Placebo-Behandlung abgebrochen (n= 20) Gründe: • unerwünschte Ereignisse: 4 • Mangel an therapeutischer Wirkung: 3 • Schlechte Compliance: 4 • Lost to follow-up: 1 • Andere Gründe: 8
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Zeitpunkt der ersten Patientenaufnahme: 29. Juli 2008

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitpunkt des Studienabschlusses des letzten Patienten: 8. Februar 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

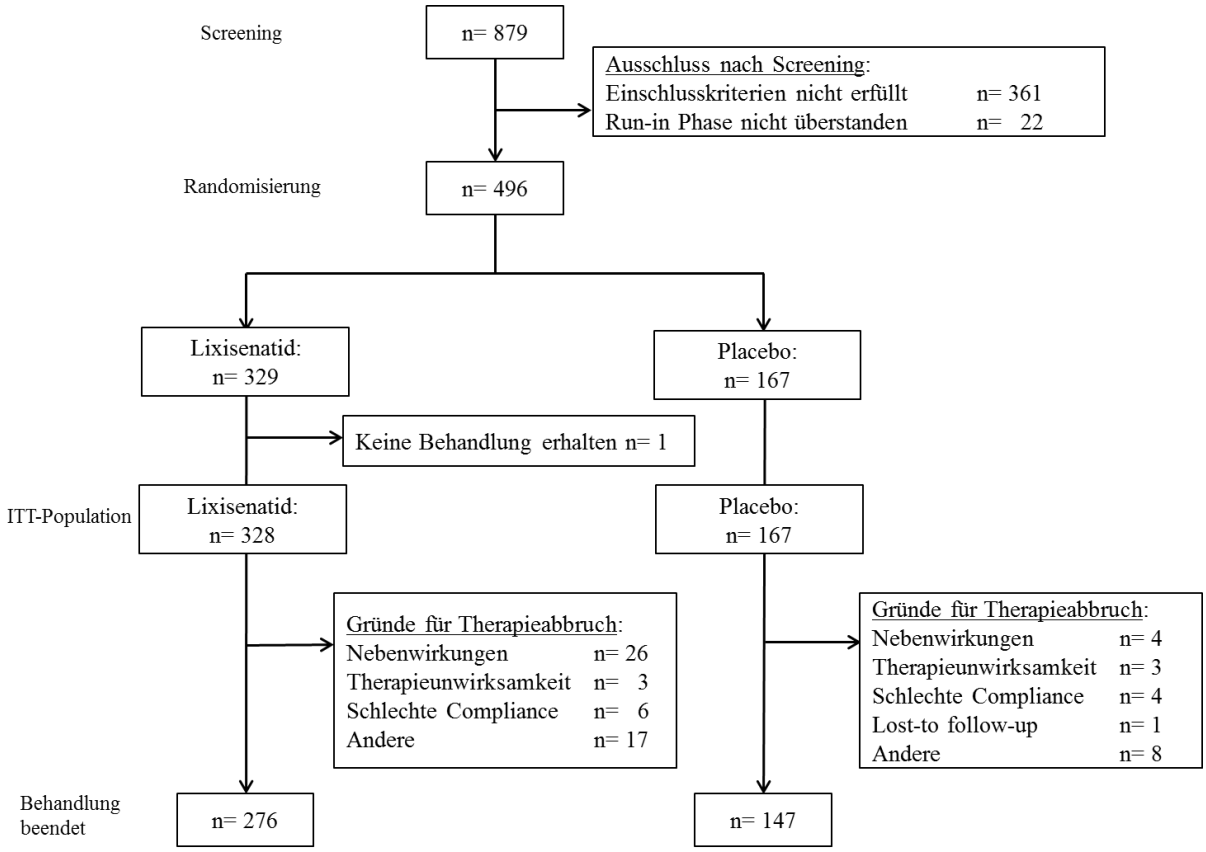

Abbildung 4-33: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-L (NCT00715624)

Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-M (NCT00712673)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lixisenatid zur glykämischen Kontrolle, wenn es morgens eine Stunde vor der Mahlzeit eingenommen wird, im Vergleich zu Placebo als Add-on zur Therapie mit Metformin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes im Hinblick auf die absolute Reduktion von HbA_{1c} innerhalb von 24 Wochen. Die sekundären Ziele dieser Studie waren die Beurteilung von Lixisenatid auf: Körpergewicht, 2-Stunden PPG, Anteil der Patienten die einen HbA1c < 7 % und ≤ 6,5 %, FPG, Änderung des Plasma-Glucose-Profils, Änderung der β-Zellfunktion, des Plasmainsulins im nüchternen Zustand und Adiponektin; die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit, der Antikörperentwicklung und der Pharmakovigilanz.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es fanden keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn statt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit T2DM, gemäß der WHO-Definition, die zur Zeit des Screenings seit mindestens 1 Jahr diagnostiziert sind und nicht effizient mit einer stabilen Dosis von mindestens 1,5 g/Tag Metformin für mindestens drei Monate zum Zeitpunkt des Screenings behandelt sind. • Schriftliche Einwilligungserklärung **Ausschlusskriterien** • HbA1c <7.0% oder HbA1c >10% zum Zeitpunkt des Screenings; • gesetzliches Mindestalter zum Zeitpunkt des Screenings nicht erreicht • Frauen im gebärfähigen Alter mit unwirksamer Methode der Schwangerschaftsverhütung (Frauen im gebärfähigen Alter [prämenopausal, nicht chirurgisch bedingt steril seit mindestens 3 Monate vor dem Screening] mussten einen bestätigten negativen Serum β- humane Choriongonadotropin (β-hCG) Schwangerschaftstest beim Screeningbesuch vorweisen. Einsatz einer wirksamen Methode der Schwangerschaftsverhütung einsetzen und Zusage zu einem erneuten Serum β-hCG Schwangerschaftstest). • Typ 1 Diabetes mellitus;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlung mit einer antidiabetischen pharmakologischen Arznei außer Metformin innerhalb der drei Monate vor dem Screening; • FPG zur Zeit des Screenings >250 mg/dl (>13.9 mmol/l); • BMI ≤20 kg/m^2; • Gewichtsveränderung von mehr als 5 kg innerhalb von drei Monaten vor dem Screening; • Vorgeschichte einer ungeklärten Pankreatitis, chronischen Pankreatitis, Pankreatektomie, Magen-/Darmoperation, chronischen entzündlichen Darmerkrankung • Vorgeschichte einer metabolischen Azidose, einschließlich einer diabetischen Ketoazidose, innerhalb einer Jahres vor dem Screening • Hämoglobinopathie oder hämolytische Anämie, erhaltener Transfusion von Blut oder Plasmaprodukten innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Herzversagens mit Krankenhausaufenthalt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Vorgeschichte eines Drogen- oder Alkoholmissbrauchs innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening; • Kardiovaskuläre-, Leber-, neurologische, endokrine Erkrankung, aktiver bösartiger Tumor oder eine andere wesentliche Systemerkrankung oder Patienten mit einer geringen Lebenserwartung, die die Implementierung des Protokolls oder die Interpretation der Studienergebnisse erschweren. Vorgeschichte oder Vorhandensein einer klinisch signifikanten diabetischen Retinopathie, Vorgeschichte oder Vorhandensein eines Makulaödems, für das mit großer Wahrscheinlichkeit während der Studie eine Lasertherapie nötig sein wird. • Unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck zum Zeitpunkt des Screenings mit einem systolischen Blutdruck (SBP) in Ruhe oder diastolischen Blutdruck (DBP) jeweils >180 mmHg bzw. >95 mmHg; • Laborbefunde zum Zeitpunkt des Screenings: o Aspartat- Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Alkalin-Phosphatase (ALP): > 2fach über Normalwert (upper limit of the normal; ULN) , o Amylase und/oder Lipase: > 3fach ULN, o Gesamtbilirubin: > 1,5fach ULN (außer im Falle von Gilbert's Syndrom), o Hämoglobin < 11 g/dl und/oder Neutrophile < 1500/mm^3 und/oder Blutplättchen < 100.000/mm^3, o Positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigenen (HBsAg)- und/oder Hepatitis-C-Antikörper (HCAb)-Test, o Positiver Serum-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bei körperlicher Untersuchung identifizierte klinisch signifikante Veränderung, Labortests, Elektrokardiogramm (EKG) oder körperliche Vitalwerte zum Zeitpunkt des Screenings, die, nach der Beurteilung durch den Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers, den sicheren Abschluss der Studie verhindern würden oder die Wirksamkeitsbewertung einschränkt; • Patienten, die aus irgendeinem Grund durch die Beurteilung des Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers als für die Studie ungeeignet angesehen werden (z.B. Unmöglichkeit die spezifischen Protokoll-Anforderungen zu erfüllen, wie z.B. an geplanten Arztbesuchen teilzunehmen, eine Selbstinjektion durchzuführen; eine wahrscheinliche Einnahme von Medikamenten während der Screeningphase, die laut Studienprotokoll nicht erlaubt sind; Versuchsleiter oder jede Art von Zweitprüfer, Apotheker, Studienkoordinator, anderes Studienpersonal oder deren Angehörige, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind); • Einnahme von anderen oralen oder injizierbaren antidiabetischen hypoglykämischen Wirkstoffen außer Metformin (z.B. Sulfonylharnstoff, α-Glucosidaseinhibitor, Thiazolidinedione, Rimonabant, Exenatid, Dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4]-Inhibitoren, Insulin) innerhalb von 3 Monate vor dem Screening; • Einnahme von Glucokortikoiden (außer zeitgemäßer Anwendung oder in inhalierter Form) für mindestens eine Woche innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Einnahme jeglicher Studienmedikation innerhalb von drei Monaten vor dem Screening; • Schwangerschaft, Stillzeit; • Vorherige Behandlung mit Lixisenatid (z.B. Teilnahme an einer vorherigen Studie mit Lixisenatid). **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit der vorgeschriebenen Sockeltherapie (z.B. Metformin):** • Nierenfunktionsstörung definiert durch einen Serumkreatininwert >1.4 mg/dl bei Frauen und >1.5 mg/dl bei Männern (nur bei Patienten mit Metformin-Behandlung). **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Lixisenatid:** • Klinisch relevante Vorgeschichte einer gastrointestinalen Erkrankung in Verbindung mit länger andauernder Übelkeit und Erbrechen, insbesondere, Gastroparese und gastroösophageale Reflux Krankheit, die eine medizinische Behandlung erfordert • Allergische Reaktion auf jede Art von GLP-1-Antagonisten (z.B. Exenatide, Liraglutid) oder auf Metacresol **Zusätzliche Ausschlusskriterien am Ende der Run-in Phase:** • Rücknahme der Einverständniserklärung (Patienten waren nicht gewillt, die Studie fortzusetzen oder sind nicht zurückgekommen) • Keine Compliance während der einfach verblindeten Run-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		in Phase: mehr als zwei Injektionen verpasst • Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die nach Meinung des Versuchsleiters einen Studieneinschluss verhindern
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Ort der Studiendurchführung** Die Studie wurde weltweit in 16 Ländern und 133 Zentren durchgeführt.(die einzelnen Zentren sind im Anhang des Studienberichtes aufgeführt) **Studienorganisation** Prof. Bo Ahrén, Department of Clinical Sciences, Division of Medicine, Lund University, B11 BMC, SE-221 84 Lund, Schweden
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Das Prüfpräparat (Lixisenatid bzw. Placebo) wurde eine Stunde vor dem Frühstück subkutan injiziert (einmal täglich, QD).
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	Primär: Veränderung HbA1c von der Baseline bis Woche 24 (Studienende); Kurzbezeichnung: HbA1c Sekundär: • FPG und Körpergewicht nach 24 Wochen; • 2h PPG nach einem Test mit standardisierten Mahlzeiten; • FPI; • β-Zellfunktion durch HOMA-β bestimmt; • Adiponektin; • Glucoseveränderung nach einer standardisierten Mahlzeit; • Glucagon, Proinsulin, C-Peptid im nüchternen Zustand; • Plasmainsulin; • Anteil der Patienten, die während der 24wöchigen doppel-blinden Behandlungsphase eine Notfalltherapie benötigten; • Sicherheits- und Verträglichkeitsbestimmung von Lixisenatid sowie Pharmakovigilance • Bestimmung der anti-Lixisenatid-Antikörperentwicklung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung beruht auf dem primären Endpunkt (HbA1c). Folgende Annahmen fließen dabei ein: • zweiseitiges 95 %-iges Konfidenzintervall • 97 % (oder 87 %) Power • Mittlere Abweichung zwischen Lixisenatid und Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≤ 0,5 % (oder 0,4 %) • Standardabweichung 1,3 % Mit oben stehenden Annahmen wurde eine Stichprobengröße von 225 Patienten je Lixisenatid-Studienarms und 2x85 Patienten in der Placebo-Gruppe als ausreichend angesehen, um eine Differenz von 0,5 % (bzw. 0,4 %) zwischen Lixisneatid und Placebo nachweisen zu können. Es wurde das Programm nQuery® Advisor 5.0 verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde nicht geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe zur Generierung der zufälligen Zuteilung. Die Zuteilung erfolgte nach einer vordefinierten Randomisierungsliste.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Screening-HbA1c (<8.0%, ≥8.0%) und BMI (<30, ≥ 30 kg/m²).
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	Patienten wurden in einem Verhältnis von 3:1:3:1 randomisiert und erhielten Lixisenatid (Injektion morgens/ abends) bzw. Placebo (Injektion morgens/ abends). Behandlungsnummern wurden mit Hilfe des interactive voice response system (IVRS) zugewiesen und von S-CLINICA gemäß einer festgelegten Zufallsliste verwaltet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es finden sich keine Angaben zur Durchführung der Randomisierung.
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?	Die Probanden/ Patienten und diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten waren verblindet. Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren verblindet. Weder der Versuchsleiter, noch der Sponsor hatten von der Baselineerhebung bis zum Studienende (Woche 52) Zugang zu den Ergebnissen der Effektivitätsendpunkte. Falls das Zentrallabor einen FPG und HbA1c über dem Risikoschwellenwert erfasst hat, musste der Versuchsleiter vom Zentrallabor verständigt werden. Nach der Implementierung der Änderung 4 des Protokolls und nachdem der Patient Woche 52 beendet hat (Besuch 19) oder nach Abschluss des Behandlungsbesuchs stellt das Zentrallabor HbA1c und FPG Werte zur Verfügung. ARAC Mitglieder mussten allergische Reaktionen oder Reaktionen die der einer allergischen ähnlich sind, in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. CAC Mitglieder mussten wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. Es finden sich keine Angaben, wie die Verblindung vorgenommen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lixisenatid für subkutane Injektion wurde als wässrige Lösung in einer 3mL Glasampulle geliefert. Placebo wurde in ähnlicher Form als wässrige Lösung bereitgestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® generiert (Version 9.1.3 oder höher). Kontinuierliche Daten wurden mit Hilfe von deskriptiver Statistik nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Kategorische Daten wurden mit Hilfe von Zahlen und Anteilen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Es wurden folgende Populationen genutzt, um die Daten der Studie zu präsentieren: • mITT (modified intent-to-treat): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben und die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert aufweisen können • Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben **Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt (Veränderung des HbA1c von Baseline bis Woche 24) wurde mit Hilfe vom einer Varianzanalyse (ANCOVA-Model) mit den Behandlungsgruppen (Lixisenatid und Placebo), den Strata der Randomisierung (HbA1c (<8.0, ≥8.0%), BMI (<30, ≥30 kg/m²)) und Studienland als fester Effekt und Baseline-HbA1c als Kovariate durchgeführt. Unterschiede zwischen Lixisenatid (Injektion morgens bzw. abends) und kombinierter Placebo-Gruppe sowie das 95%-ige Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert für die adjustierte mittlere Differenz zwischen Lixisenatid und Placebo wurden berechnet. Im ANCOVA-Model wurden die Behandlungsgruppen mit Injektionen morgens bzw. abends separat betrachtet; sie wurden aber zusammengefasst, wenn bestimmte Unterschiede (z.B. -1, -1, 2, 0) präsentiert wurden. Der Shapiro-Wilk Normalitätstest und der Levene´s Homogenitätstest wurden durchgeführt, um die Annahmen des ANCOVA Modells zu überprüfen. In Fällen von erheblichen Abweichungen von diesen Behauptungen, wurde die Tukey´s Rank-Transformation verwendet, um Sensitivitätsanalysen durchzuführen. Ergebnisse die während der weiterführenden Behandlung erhoben wurden, wurden lediglich deskriptiv ausgewertet. **Sekundäre Endpunkte:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die sekundären Endpunkte wurden in die Analyse der kontinuierlichen Variablen und kategorialen Variablen eingeteilt. Es wurden keine konfirmatorischen statistischen Tests für sekundäre Endpunkte durchgeführt. Kontinuierliche Variablen: • Änderung des 2h-PPG (mmol/l) nach standardisierten Mahlzeiten von Baseline bis Woche 24; • Veränderung des Körpergewichts (kg) von der Baseline bis Woche 24; • Veränderung in FPG (mmol/l) und FPI (pmol/l) von der Baseline bis Woche 24; • Änderung der β-Zellfunktion bestimmt durch HOMA-β von Baseline bis Woche 24; • Änderung des Adiponektin von Baseline bis Woche 24; • Änderung der Glucose-Abweichung nach standardisierten Mahlzeiten von Baseline bis Woche 24; • Änderung folgender Variablen unter nüchternen Bedingungen: Plasmainsulin (pmol/l), C-Peptid (nmol/l), Glucagon (ng/l), Proinsulin (pmol/l), Proinsulin-Insulin-Verhältnis von Baseline bis Woche 24 (nur in der Gruppe mit Injektion am Morgen) Kategoriale Variablen: • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c <7% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c ≤6.5% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten, die eine Notfalltherapie während der 24-wöchigen Behandlungsphase benötigen; • Prozentsatz der Patienten mit ≥5% Gewichtsverlust (kg) vom Baseline bis Woche 24. Die kontinuierlichen sekundären Variablen wurden- ähnlich wie bei der HbA1c Analyse- mit einem ANCOVA-Modell (vergleichbar mit dem Modell aus der primären Analyse) mit dem entsprechenden Baselinewerten als Kovariate analysiert. Die kategorialen Variablen wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode ausgewertet und nach HbA1c und BMI stratifiziert. Ergebnisse aller Endpunkte während der variablen Verlängerungsperiode wurden ausschließlich mit Hilfe von deskriptiven statistischen Methoden evaluiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen der HbA_{1c}-Daten: • Rasse (Kaukasier/Weiß, Farbig, Asiatisch/Orientalisch, andere) • Ethnizität (Hispanisch, Nicht-Hispanisch) • Altersgruppe (< 50, 50 bis 65, ≥ 65) • Geschlecht • Baseline-BMI (< 30, ≥ 30 kg/m^2) • Baseline-HbA_{1c} (< 8 %, ≥ 8 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse der Daten mittels des ANCOVA-Modells (oben beschrieben) und festen Effekten. Für die Bestimmung des Effekts innerhalb der Gruppe (Änderung des HbA_{1c}-Wertes Baseline bis Ende Woche 24) für folgende Subgruppen wurde ebenfalls ein ANCOVA-Modell genutzt: • Anti-Lixisenatid-Antikörperstatus in Woche 24 (negativ/positiv) • Anti-Lixisenatid-Antikörperkonzentration in Woche 24 unterteilt in 4 Gruppen Sensitivitätsanalysen: Zur Bestimmung des Einflusses von Notfallmedikationen während der 24-wöchigen doppelt verblindeten Behandlungsphase.
-	**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= 255 je Gruppe), Placebo (n= 85, je Gruppe) b) Lixisenatid, (n= 255 je Gruppe), Placebo (n= 85, je Gruppe) c) Lixisenatid (n= 244, morgens; n= 239, abends), Placebo (n= 164, kombiniert)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Lixisenatid-Behandlung (morgens) abgebrochen (n= 22) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 12 • Mangel an therapeutischer Wirkung: 1 • Schlechte Compliance: 2 • Lost to follow-up: 1 • Andere Gründe: 6 Lixisenatid-Behandlung (abends) abgebrochen (n= 31) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 13 • Schlechte Compliance: 7 • Andere Gründe: 11 Placebo-Behandlung (kombiniert) abgebrochen (n= 12) Gründe: • unerwünschte Ereignisse: 2 • Mangel an therapeutischer Wirkung: 3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schlechte Compliance: 3 • Andere Gründe: 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitpunkt der ersten Patientenaufnahme: 30. Juni 2008 Zeitpunkt des Studienabschlusses des letzten Patienten: 9. März 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

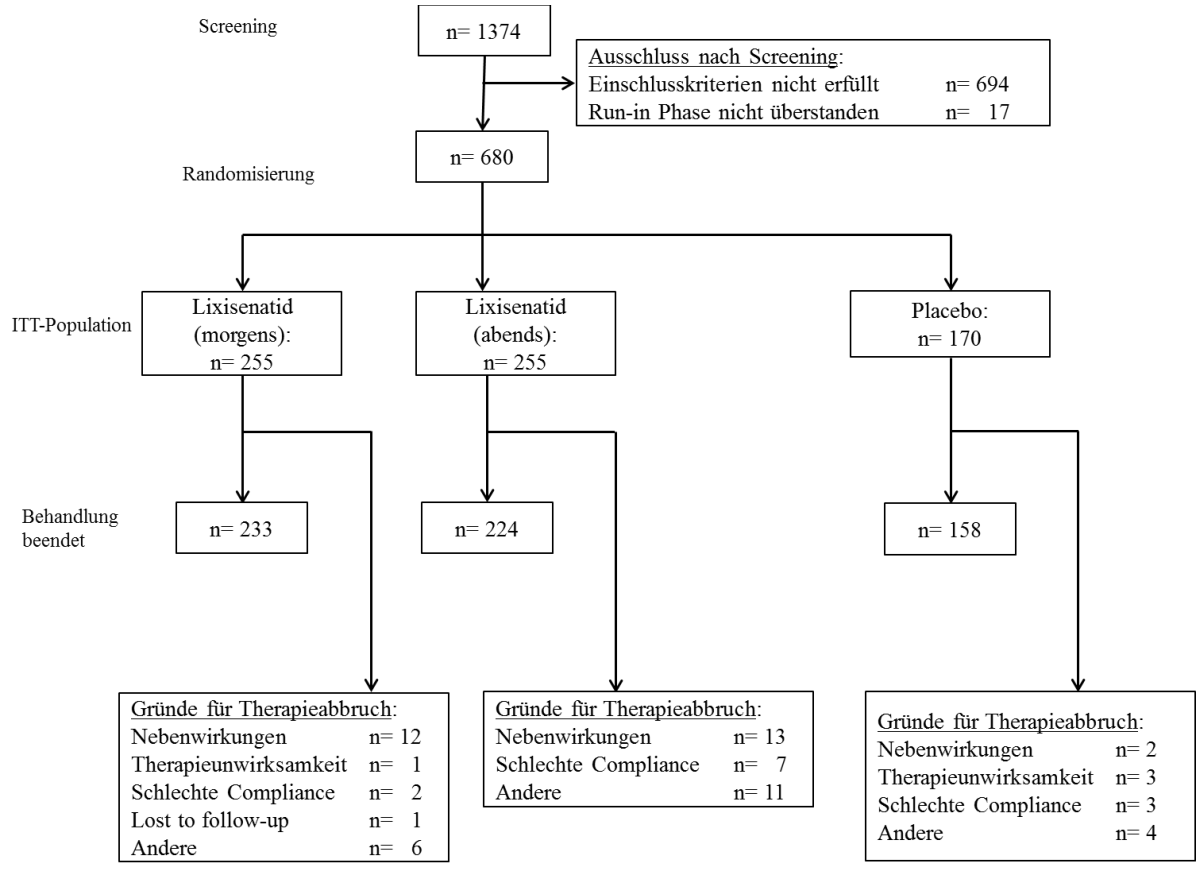

Abbildung 4-34: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-M (NCT00712673)

Tabelle 4-211 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-F1 (NCT00763451)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lixisenatid in einer Zweischritt-Dosierungstitration zur glykämischen Kontrolle im Vergleich zu Placebo als Add-on zur Therapie mit Metformin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes im Hinblick auf die absolute Reduktion von HbA_{1c} innerhalb von 24 Wochen. Die sekundären Ziele dieser Studie waren die Beurteilung von Lixisenatid auf: die glykämische Kontrolle im Vergleich zu Placebo, wenn die Titration in einem Schritt erfolgt im Hinblick auf die Reduktion von HbA1c, Anteil der Patienten die einen HbA1c < 7 % und ≤ 6,5 %, Körpergewicht; die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit, der Antikörperentwicklung und der Pharmakovigilanz.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es fanden keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn statt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit T2DM, gemäß der WHO-Definition, die zur Zeit des Screenings seit mindestens 1 Jahr diagnostiziert sind und nicht effizient mit einer stabilen Dosis von mindestens 1,5 g/Tag Metformin für mindestens drei Monate zum Zeitpunkt des Screenings behandelt sind. • Schriftliche Einwilligungserklärung **Ausschlusskriterien** • HbA1c <7.0% oder HbA1c >10% zum Zeitpunkt des Screenings; • gesetzliches Mindestalter zum Zeitpunkt des Screenings nicht erreicht • Frauen im gebärfähigen Alter mit unwirksamer Methode der Schwangerschaftsverhütung (Frauen im gebärfähigen Alter [prämenopausal, nicht chirurgisch bedingt steril seit mindestens 3 Monate vor dem Screening] mussten einen bestätigten negativen Serum β- humane Choriongonadotropin (β-hCG) Schwangerschaftstest beim Screeningbesuch vorweisen. Einsatz einer wirksamen Methode der Schwangerschaftsverhütung einsetzen und Zusage zu einem erneuten Serum β-hCG Schwangerschaftstest). • Typ 1 Diabetes mellitus;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlung mit einer antidiabetischen pharmakologischen Arznei außer Metformin innerhalb der drei Monate vor dem Screening; • FPG zur Zeit des Screenings >250 mg/dl (>13.9 mmol/l); • BMI ≤20 kg/m^2; • Gewichtsveränderung von mehr als 5 kg innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Vorgeschichte einer ungeklärten Pankreatitis, chronischen Pankreatitis, Pankreatektomie, Magen-/Darmoperation, chronischen entzündlichen Darmerkrankung • Vorgeschichte einer metabolischen Azidose, einschließlich einer diabetischen Ketoazidose, innerhalb einer Jahres vor dem Screening • Hämoglobinopathie oder hämolytische Anämie, erhaltener Transfusion von Blut oder Plasmaprodukten innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Herzversagens mit Krankenhausaufenthalt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Vorgeschichte eines Drogen- oder Alkoholmissbrauchs innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening; • Kardiovaskuläre-, Leber-, neurologische, endokrine Erkrankung, aktiver bösartiger Tumor oder eine andere wesentliche Systemerkrankung oder Patienten mit einer geringen Lebenserwartung, die die Implementierung des Protokolls oder die Interpretation der Studienergebnisse erschweren. Vorgeschichte oder Vorhandensein einer klinisch signifikanten diabetischen Retinopathie, Vorgeschichte oder Vorhandensein eines Makulaödems, für das mit großer Wahrscheinlichkeit während der Studie eine Lasertherapie nötig sein wird. • Unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck zum Zeitpunkt des Screenings mit einem systolischen Blutdruck (SBP) in Ruhe oder diastolischen Blutdruck (DBP) jeweils >180 mmHg bzw. >95 mmHg; • Laborbefunde zum Zeitpunkt des Screenings: o Aspartat- Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Alkalin-Phosphatase (ALP): > 2fach über Normalwert (upper limit of the normal; ULN) , o Amylase und/oder Lipase: > 3fach ULN, o Gesamtbilirubin: > 1,5fach ULN (außer im Falle von Gilbert's Syndrom), o Hämoglobin < 11 g/dl und/oder Neutrophile < 1500/mm^3 und/oder Blutplättchen < 100.000/mm^3, o Positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigenen (HBsAg)- und/oder Hepatitis-C-Antikörper (HCAb)-Test, o Positiver Serum-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bei körperlicher Untersuchung identifizierte klinisch signifikante Veränderung, Labortests, Elektrokardiogramm (EKG) oder körperliche Vitalwerte zum Zeitpunkt des Screenings, die, nach der Beurteilung durch den Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers, den sicheren Abschluss der Studie verhindern würden oder die Wirksamkeitsbewertung einschränkt; • Patienten die, aus irgendeinem Grund durch die Beurteilung des Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers als für die Studie ungeeignet angesehen werden (z.B. Unmöglichkeit die spezifischen Protokoll-Anforderungen zu erfüllen, wie z.B. an geplanten Arztbesuchen teilzunehmen, eine Selbstinjektion durchzuführen; eine wahrscheinliche Einnahme von Medikamenten während der Screeningphase, die laut Studienprotokoll nicht erlaubt sind; Versuchsleiter oder jede Art von Zweitprüfer, Apotheker, Studienkoordinator, anderes Studienpersonal oder deren Angehörige, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind); • Einnahme von anderen oralen oder injizierbaren antidiabetischen hypoglykämischen Wirkstoffen außer Metformin (z.B. Sulfonylharnstoff, α-Glucosidaseinhibitor, Thiazolidinedione, Rimonabant, Exenatid, Dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4]-Inhibitoren, Insulin) innerhalb von drei Monaten vor dem Screening; • Einnahme von Glucokortikoiden (außer zeitgemäßer Anwendung oder in inhalierter Form) für mindestens eine Woche innerhalb der drei Monate vor dem Screening; • Einnahme jeglicher Studienmedikation innerhalb von drei Monaten vor dem Screening; • Schwangerschaft, Stillzeit; • Vorherige Behandlung mit Lixisenatid (z.B. Teilnahme an einer vorherigen Studie mit Lixisenatid). **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit der vorgeschriebenen Sockeltherapie (z.B. Metformin):** • Nierenfunktionsstörung definiert durch einen Serumkreatininwert >1.4 mg/dl bei Frauen und >1.5 mg/dl bei Männern (nur bei Patienten mit Metformin-Behandlung). **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Lixisenatid:** • Klinisch relevante Vorgeschichte einer gastrointestinalen Erkrankung in Verbindung mit länger andauernder Übelkeit und Erbrechen, insbesondere, Gastroparese und gastroösophageale Reflux Krankheit, die eine medizinische Behandlung erfordert • Allergische Reaktion auf jede Art von GLP-1-Antagonisten (z.B. Exenatide, Liraglutid) oder auf Metacresol **Zusätzliche Ausschlusskriterien am Ende der Run-in Phase:** • Rücknahme der Einverständniserklärung (Patienten waren nicht gewillt, die Studie fortzusetzen oder sind nicht zurückgekommen) • Keine Compliance während der einfach verblindeten Run-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		in Phase: mehr als zwei Injektionen verpasst • Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die nach Meinung des Versuchsleiters einen Studieneinschluss verhindern
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Ort der Studiendurchführung** Die Studie wurde weltweit in 15 Ländern und 75 Zentren durchgeführt.(die einzelnen Zentren sind im Anhang des Studienberichtes aufgeführt) **Studienorganisation** Prof. Geremia B. Bolli, Department of Internal Medicine, Section of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism, University of Perugia, Cia E. Dal Pozzo, 06126 Perugia, Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Das Prüfpräparat (Lixisenatid bzw. Placebo) wurde eine Stunde vor dem Frühstück subkutan injiziert (einmal täglich, QD).
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	Primär: Veränderung HbA1c von der Baseline bis Woche 24 (Studienende); Kurzbezeichnung: HbA1c Sekundär: • FPG und Körpergewicht nach 24 Wochen; • Anteil der Patienten, die während der 24wöchigen doppel-blinden Behandlungsphase eine Notfalltherapie benötigten; • Sicherheits- und Verträglichkeitsbestimmung von Lixisenatid sowie Pharmakovigilance; • Bestimmung der anti-Lixisenatid-Antikörperentwicklung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung beruht auf dem primären Endpunkt (HbA1c). Folgende Annahmen fließen dabei ein: • zweiseitiges 95 %-iges Konfidenzintervall • 91 % (oder 75 %) Power • Mittlere Abweichung zwischen Lixisenatid und Placebo ≤ 0,5 % (oder 0,4 %) • Standardabweichung 1,3 % Mit oben stehenden Annahmen wurde eine Stichprobengröße von 150 Patienten je Lixisenatid-Studienarms und 2x75 Patienten in der Placebo-Gruppe als ausreichend angesehen, um eine Differenz von 0,5 % (bzw. 0,4 %) zwischen Lixisneatid und Placebo nachweisen zu können. Es wurde das Programm nQuery® Advisor 5.0 verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für	Eine Zwischenanalyse wurde nicht geplant oder durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe zur Generierung der zufälligen Zuteilung. Die Zuteilung erfolgte nach einer vordefinierten Randomisierungsliste.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Screening-HbA1c (<8.0%, ≥8.0%) und BMI (<30, ≥ 30 kg/m²).
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	Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1:2:1 randomisiert und erhielten Lixisenatid (2-Step/1-Step Titration) bzw. Placebo (2-Step/1-Step Titration). Behandlungsnummern wurden mit Hilfe des interactive voice response system (IVRS) zugewiesen und von S-CLINICA gemäß einer festgelegten Zufallsliste verwaltet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es finden sich keine Angaben zur Durchführung der Randomisierung.
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?	Die Probanden/ Patienten und diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten waren verblindet. Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren verblindet. Weder der Versuchsleiter, noch der Sponsor hatten von der Baselineerhebung bis zum Studienende (Woche 52) Zugang zu den Ergebnissen der Effektivitätsendpunkte. Falls das Zentrallabor einen FPG und HbA1c über dem Risikoschwellenwert erfasst hat, musste der Versuchsleiter vom Zentrallabor verständigt werden. Nach der Implementierung der Änderung 4 des Protokolls und nachdem der Patient Woche 52 beendet hat (Besuch 19) oder nach Abschluss des Behandlungsbesuchs stellt das Zentrallabor HbA1c und FPG Werte zur Verfügung. ARAC Mitglieder mussten allergische Reaktionen oder Reaktionen die der einer allergischen ähnlich sind, in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. CAC Mitglieder mussten wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. Es finden sich keine Angaben, wie die Verblindung vorgenommen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lixisenatid für subkutane Injektion wurde als wässrige Lösung in einer 3ml Glasampulle geliefert. Placebo wurde in ähnlicher Form als wässrige Lösung bereitgestellt.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® generiert (Version 9.1.3 oder höher). Kontinuierliche Daten wurden mit Hilfe von deskriptiver Statistik nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Kategorische Daten wurden mit Hilfe von Zahlen und Anteilen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Es wurden folgende Populationen genutzt, um die Daten der Studie zu präsentieren: • mITT (modified intent-to-treat): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben und die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert aufweisen können • Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben **Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt (Veränderung des HbA1c von Baseline bis Woche 24) wurde mit Hilfe vom einer Varianzanalyse (ANCOVA-Model) mit den Behandlungsgruppen (Lixisenatid und Placebo), den Strata der Randomisierung (HbA1c (<8.0, ≥8.0%), BMI (<30, ≥30 kg/m²)) und Studienland als fester Effekt und Baseline-HbA1c als Kovariate durchgeführt. Im ANCOVA-Model wurden die Behandlungsgruppen mit Titration entweder als 1-step und 2-step separat betrachtet; sie wurden aber zusammengefasst, wenn bestimmte Unterschiede (z.B. -0,5; -0,5; 0,1) präsentiert wurden. Unterschiede zwischen Lixisenatid (2-step Titration) und kombinierter Placebo-Gruppe sowie das 95%-ige Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert für die adjustierte mittlere Differenz zwischen Lixisenatid und Placebo wurden berechnet. Der Shapiro-Wilk Normalitätstest und der Levene´s Homogenitätstest wurden durchgeführt, um die Annahmen des ANCOVA Modells zu überprüfen. In Fällen von erheblichen Abweichungen von diesen Behauptungen, wurde die Tukey´s Rank-Transformation verwendet, um Sensitivitätsanalysen durchzuführen. Ergebnisse die während der weiterführenden Behandlung erhoben wurden, wurden lediglich deskriptiv ausgewertet. **Sekundäre Endpunkte:** Die sekundären Endpunkte wurden in die Analyse der kontinuierlichen Variablen und kategorialen Variablen eingeteilt. Es wurden keine konfirmatorischen statistischen Tests für sekundäre Endpunkte durchgeführt. Kontinuierliche Variablen: • Veränderung in FPG (mmol/l) von der Baseline bis Woche 24; • Veränderung des Körpergewichts (kg) von der Baseline bis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 24; Kategoriale Variablen: • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c <7% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten mit HbA1c ≤6.5% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten, die eine Notfalltherapie während der 24-wöchigen Behandlungsphase benötigen; • Prozentsatz der Patienten mit ≥5% Gewichtsverlust (kg) vom Baseline bis Woche 24. Die kontinuierlichen sekundären Variablen wurden- ähnlich wie bei der HbA1c Analyse- mit einem ANCOVA-Modell (vergleichbar mit dem Modell aus der primären Analyse) mit den entsprechenden Baselinewerten als Kovariate analysiert. Die kategorialen Variablen wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode ausgewertet und nach HbA1c und BMI stratifiziert. Ergebnisse aller Endpunkte während der variablen Verlängerungsperiode wurden ausschließlich mit Hilfe von deskriptiven statistischen Methoden evaluiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen der HbA_{1c}-Daten: • Rasse (Kaukasier/Weiß, Farbig, Asiatisch/Orientalisch, andere) • Ethnizität (Hispanisch, Nicht-Hispanisch) • Altersgruppe (< 50, 50 bis 65, ≥ 65) • Geschlecht • Baseline-BMI (< 30, ≥ 30 kg/m^2) • Baseline-HbA_{1c} (< 8 %, ≥ 8 %) Analyse der Daten mittels des ANCOVA-Modells (oben beschrieben) und festen Effekten. Für die Bestimmung des Effekts innerhalb der Gruppe (Änderung des HbA_{1c}-Wertes Baseline bis Ende Woche 24) für folgende Subgruppen wurde ebenfalls ein ANCOVA-Modell genutzt: • Anti-Lixisenatid-Antikörperstatus in Woche 24 (negativ/positiv) • Anti-Lixisenatid-Antikörperkonzentration in Woche 24 unterteilt in 4 Gruppen Sensitivitätsanalysen: Zur Bestimmung des Einflusses von Notfallmedikationen während der 24-wöchigen doppelt verblindeten Behandlungsphase.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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= 161 je Gruppe), Placebo (n= 80 bzw. 82) b) Lixisenatid, (n= 161 je Gruppe), Placebo (n= 79 bzw. 81) c) Lixisenatid (n= 152,2-step; n= 156, 1-step), Placebo (n= 158, kombiniert)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Lixisenatid-Behandlung (2-step) abgebrochen (n= 17) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 11 • Mangel an therapeutischer Wirkung: 1 • Schlechte Compliance: 1 • Andere Gründe: 4 Lixisenatid-Behandlung (1-step) abgebrochen (n= 31) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 8 • Mangel an therapeutischer Wirksamkeit: 1 • Andere Gründe: 5 Placebo-Behandlung (kombiniert) abgebrochen (n= 9) Gründe: • unerwünschte Ereignisse: 3 • Mangel an therapeutischer Wirkung: 1 • Andere Gründe: 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitpunkt der ersten Patientenaufnahme: 29. September 2008 Zeitpunkt des Studienabschlusses des letzten Patienten: 27. Januar 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

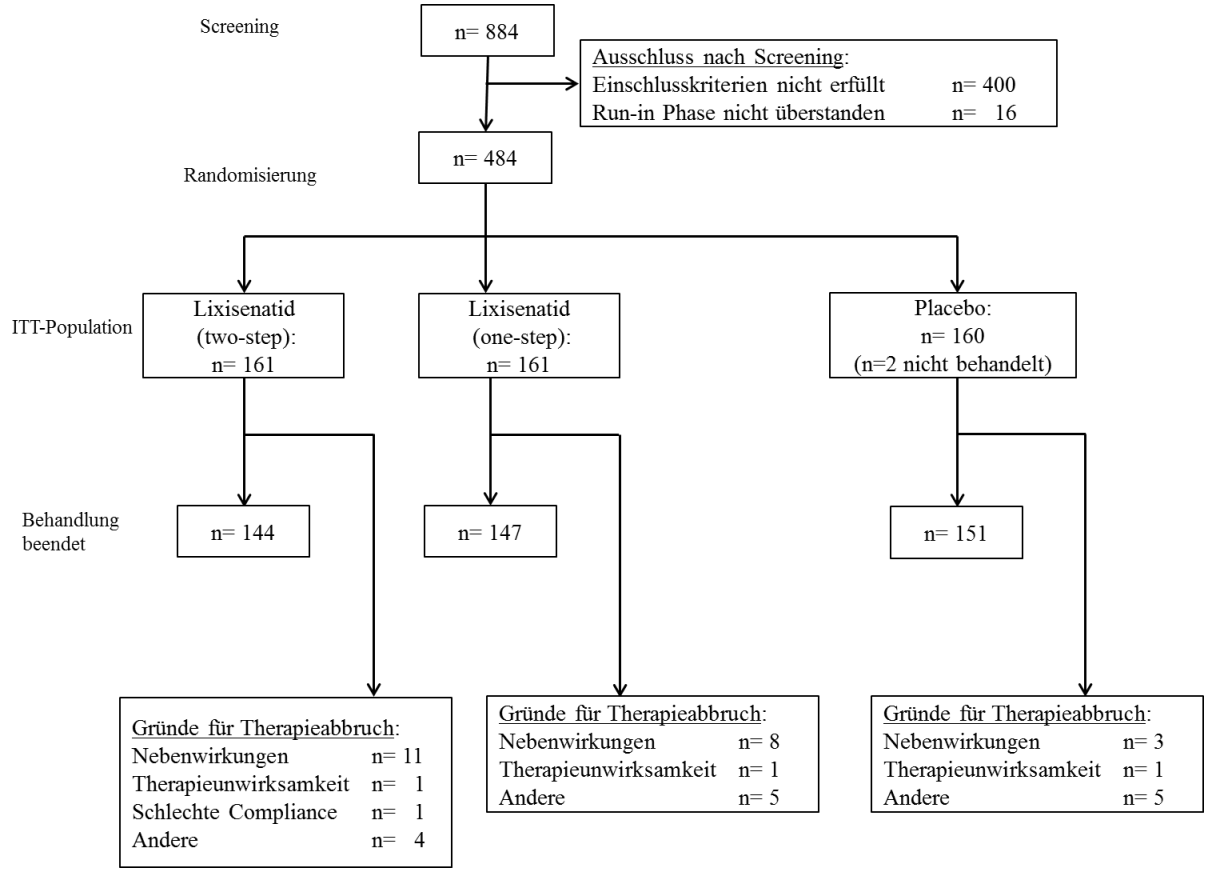

Abbildung 4-35: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-F1 (NCT00763451)

Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GetGoal-Duo1 (NCT00975286)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Bestimmung des Effekts von Lixisenatid auf die glykämische Kontrolle im Vergleich zu Placebo als Add-on-Behandlung zu Insulinglargin und Metformin im Hinblick auf die HbA1c-Änderung innerhalb von 24 Wochen. Die sekundären Ziele dieser Studie waren die Beurteilung von Lixisenatid auf: den Anteil der Patienten, die einen HbA1c von weniger als 7 bzw. 6,5 % erreicht haben; die Plasmaglucose, das Körpergewicht und die Insulinglargin-Dosis sowie die Sicherheit und Unbedenklichkeit von Lixisenatid als Add-on Behandlung zu Insulinglargin und Metformin.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, zweiarmig
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es fanden Änderungen in der Methodik nach Studienbeginn statt, um kleine Unklarheiten zu beseitigen. Folgendes Ausschlusskriterium wurde geändert: • E 17: Die Laborparameter wurden erweitert um Calcitonin.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit T2DM, gemäß der WHO-Definition, die zur Zeit des Screenings seit mindestens 1 Jahr diagnostiziert sind und nicht effizient mit Metformin behandelt sind, d.h., die Metformin-Dosis ist mindestens 1,5g/Tag innerhalb der drei Monate vor dem Screening; • Schriftliche Einwilligungserklärung. **Ausschlusskriterien** • Nichterreichen des gesetzlichen Mindestalter zum Zeitpunkt des Screenings; • HbA1c <7.0% oder HbA1c >10% zum Zeitpunkt des Screenings; • Schwangerschaft oder Stillzeit; • Frauen im gebärfähigen Alter mit unwirksamer Methode der Schwangerschaftsverhütung (Frauen im gebärfähigen Alter [prämenopausal, nicht chirurgisch bedingt steril seit mindestens 3 Monate vor dem Screening] mussten einen bestätigten negativen Serum-Schwangerschaftstest beim Screeningbesuch vorweisen. Einsatz einer wirksamen Methode der Schwangerschaftsverhütung einsetzen und Zusage zu einem erneuten Serum-Schwangerschaftstest); • Typ 1 Diabetes mellitus;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Keine stabile Metformin-Dosis von mindestens 1,5 g/Tag mindestens drei Monate vor dem Screening • Einnahme von anderen (oral oder injizierbaren) antidiabetischen hypoglykämischen Wirkstoffen als Metformin (z.B. Sulfonylharnstoff, α-Glucosidaseinhibitor, Thiazolidinedione, Exenatid, Dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4]-Inhibitoren, Insulin) innerhalb von 3 Monate vor dem Screening; • Vorgeschichte einer fehlenden Hypoglykämie-wahrnehmung; • BMI $\leq$20 kg/m^2; • Vorgeschichte einer ungeklärten Pankreatitis, chronischen Pankreatitis, Pankreatektomie, Magen-/Darmoperation, chronischen entzündlichen Darmerkrankung , persönliche oder familiäre Vorgeschichte von medullärem Schilddrüsenkrebs oder genetische Prädisposition für diesen Typ Krebs; • Vorgeschichte einer metabolischen Azidose einschließlich einer diabetischen Ketoazidose innerhalb eines Jahres vor dem Screening; • Hämoglobinopathie oder hämolytische Anämie, erhaltener Transfusion von Blut oder Plasmaprodukten innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Herzversagens mit Krankenhausaufenthalt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Vorgeschichte eines Drogen- oder Alkoholmissbrauchs innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening; • Bei körperlicher Untersuchung identifizierte klinisch signifikante Veränderung, Labortests, Elektrokardiogramm (EKG) oder körperliche Vitalwerte zum Zeitpunkt des Screenings, die, nach der Beurteilung durch den Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers, den sicheren Abschluss der Studie verhindern würden oder die Wirksamkeitsbewertung einschränkt; • Unkontrollierter oder unzureichend kontrollierter Bluthochdruck zum Zeitpunkt des Screenings mit einem systolischen Blutdruck (SBP) in Ruhe oder diastolischen Blutdruck (DBP) jeweils >180 mmHg bzw. >110 mmHg; • Laborbefunde zum Zeitpunkt des Screenings: o Amylase und/oder Lipase: > 3fach ULN, o Alanin-Aminotransferase (ALT): 3fach über Normalwert (upper limit of the normal; ULN) , o Gesamtbilirubin: > 1,5fach ULN (außer im Falle von Gilbert's Syndrom), o Hämoglobin < 11 g/dl und/oder Neutrophile < 1500/mm^3 und/oder Blutplättchen < 100.000/mm^3, o Positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigenen (HBsAg)- und/oder Hepatitis-C-Antikörper (HCAb)-Test,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Positiver Serum-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter ○ Calcitonin ≥ 20 pg/ml • Patienten die, aus irgendeinem Grund durch die Beurteilung des Versuchsleiter oder eines Zweitprüfers als für die Studie ungeeignet angesehen werden (z.B. Unmöglichkeit die spezifischen Protokoll-Anforderungen zu erfüllen, wie z.B. an geplanten Arztbesuchen teilzunehmen, eine Selbstinjektion durchzuführen; eine wahrscheinliche Einnahme von Medikamenten während der Screeningphase, die laut Studienprotokoll nicht erlaubt sind; Versuchsleiter oder jede Art von Zweitprüfer, Apotheker, Studienkoordinator, anderes Studienpersonal oder deren Angehörige, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind); • Einnahme von systemischen Glucokortikoiden (außer zeitgemäßer Anwendung oder in inhalierter Form) für mindestens eine Woche innerhalb der 3 Monate vor dem Screening; • Einnahme jeglicher Studienmedikation innerhalb von drei Monaten vor dem Screening; **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit der obligatorischen Grundlagentherapie (z.B. Metformin):** • Nierenerkrankung definiert durch einen Serumkreatinin-wert von mehr als 1,4 mg/dl bei Frauen und 1,5 mg/dl bei Männern; **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Lantus®:** • Vorgeschichte einer Hypersensibilität gegenüber Insulinglargin oder jeglichen anderen Arzneibestandteilen; **Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Lixisenatid:** • Klinisch relevante Vorgeschichte einer gastrointestinalen Erkrankung in Verbindung mit länger andauernder Übelkeit und Erbrechen, insbesondere, Gastroparese und gastroösophageale Reflux Krankheit , die eine medizinische Behandlung erfordert während der sechs Monate vor dem Screening; • Jegliche vorherige Behandlung mit Lixisenatid (z. B. Teilnahme an einer vorangegangenen Lixisenatid-Studie); • Allergische Reaktion auf jede Art von GLP-1-Antagonisten (z.B. Exenatide, Liraglutid) oder auf Metacresol **Zusätzliche Ausschlusskriterien am Ende der Run-in Phase und vor der Randomisierung:** • Rücknahme der Einverständniserklärung; • Durchschnittlicher nüchterner SMPG >140 mg/dl (>7,8 mmol/l) vor Woche 12; • HbA1c <7 % bzw. >9 % in Woche 12; • Amylase und/oder Lipase > 3fach des Normalwertes an Woche 12 bezogen auf Woche -1; • FPG zur Zeit des Screenings >240 mg/dl (>13.3 mmol/l); • Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Meinung des Versuchsleiters einen Studieneinschluss verhindern; • Keine Compliance während der Run-in Phase: betrifft Protokoll bzw. Insulinglargin-Behandlung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Ort der Studiendurchführung** Die Studie wurde weltweit in 25 Ländern und 140 Zentren durchgeführt.(die einzelnen Zentren sind im Anhang des Studienberichtes aufgeführt) **Studienorganisation:** Dr. Matthew Riddle Oregon Health and Science University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Road, Portland, Oregon 97201-3098, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Das Prüfpräparat (Lixisenatid bzw. Placebo) wurde eine Stunde vor dem Frühstück subkutan injiziert (einmal täglich, QD).
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	Primär: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} <7 % bzw. ≤6,5 % nach 24 Wochen im Vergleich zu den Ausgangsparametern. Sekundär: • 2h PPG, Glucoseabweichung, 7-Punkte SMPG-Profil • Körpergewicht; • Durchschnittliche Tagesdosis Insulinglargin; • FPG; • Score der Behandlungszufriedenheit; • Anteil der Patienten, die eine Notfalltherapie benötigen • Sicherheitsvariablen: Auftreten von Nebenwirkungen, Klinische Labortestergebnisse, Vitalwerte und EKG-Ergebnisse.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung beruht auf dem primären Endpunkt (CFB HbA_{1c}). Folgende Annahmen fließen dabei ein: • zweiseitiges 95 %-iges Konfidenzintervall • 98 % Power • Standardabweichung:1,3 Mit oben stehenden Annahmen wurde eine Stichprobengröße von 450 Patienten (225 je Studienarm) als ausreichend angesehen, um Überlegenheit von Lixisenatid gegenüber Placebo zu zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde nicht geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe zur Generierung der zufälligen Zuteilung. Die Zuteilung erfolgte nach einer vordefinierten Randomisierungsliste.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Screening-HbA1c (<8.0%, ≥8.0%) und TZD (Thiazolidinedion)-Gebrauch (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	Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten Lixisenatid bzw. Placebo. Behandlungsnummern wurden mit Hilfe des interactive voice response system (IVRS) zugewiesen und von ClinPhone gemäß einer festgelegten Zufallsliste verwaltet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es finden sich keine Angaben zur Durchführung der Randomisierung.
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?	Die Probanden/ Patienten und diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten waren verblindet. Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren verblindet. Weder der Versuchsleiter, noch der Sponsor hatten von der Baselineerhebung bis zum Studienende Zugang zu den Ergebnissen der Effektivitätsendpunkte. Falls das Zentrallabor einen FPG und HbA1c über dem Risikoschwellenwert erfasst hat, musste der Versuchsleiter vom Zentrallabor verständigt werden. ARAC Mitglieder mussten allergische Reaktionen oder Reaktionen die der einer allergischen ähnlich sind, in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. CAC Mitglieder mussten wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse in verblindeter Weise überprüfen und beurteilen. Es finden sich keine Angaben, wie die Verblindung vorgenommen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lixisenatid für subkutane Injektion wurde als wässrige Lösung in einer 3mL Glasampulle geliefert. Placebo wurde in ähnlicher Weise bereitgestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® generiert (Version 9.1.3 oder höher). Kontinuierliche Daten wurden mit Hilfe von deskriptiver Statistik nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Kategorische Daten wurden mit Hilfe von Zahlen und Anteilen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells und den Strata der Randomisierung (HbA1c (<8.0, ≥8.0%), TZD-Gebrauch (ja/nein) und Studienland) analysiert und der zugehörige Kovariate bestimmt. Unterschiede zwischen Lixisenatid und Placebo sowie das 95%-ige Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert für die adjustierte mittlere Differenz zwischen Lixisenatid und Placebo wurden berechnet. Der Shapiro-Wilk Normalitätstest und der Levene´s Homogenitätstest wurden durchgeführt, um die Annahmen des ANCOVA Modells zu überprüfen. **Sekundäre Endpunkte:** Die sekundären Endpunkte wurden in die Analyse der kontinuierlichen Variablen und kategorialen Variablen eingeteilt. Es wurden keine konfirmatorischen statistischen Tests für sekundäre Endpunkte durchgeführt. Kontinuierliche Variablen: • Änderung des 2h-PPG (mmol/l) nach standardisierten Mahlzeiten von Baseline bis Woche 24; • Änderung der Blutglucoseabweichung nach standardisierten Mahlzeiten von Baseline bis Woche 24; • Änderung des 7-Punkte SMPG-Profils (mmol/l) von Baseline bis Woche 24; • Veränderung in FPG (mmol/l) von der Baseline bis Woche 24; • Änderung der durchschnittlichen täglichen Dosis von Insulinglargin (U) von Baseline bis Woche 24; • Änderung der Punktzahl in der Behandlungszufriedenheit von Baseline bis Woche 24; • Änderung von individuellen Merkmalen (item 1 bis 8) des DTSQ von Baseline bis Woche 24. Kategoriale Variablen: • Prozentsatz der Patienten mit HbA_{1c} <7% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten mit HbA_{1c} ≤6.5% in Woche 24; • Prozentsatz der Patienten, die eine Notfalltherapie während der 24-wöchigen Behandlungsphase benötigen; • Prozentsatz der Patienten mit ≥5% Gewichtsverlust (kg) vom Baseline bis Woche 24. Die kontinuierlichen sekundären Variablen wurden- ähnlich wie bei der HbA1c Analyse- mit einem ANCOVA-Modell (vergleichbar mit dem Modell aus der primären Analyse) mit dem entsprechenden Baselinewerten als Kovariate analysiert. Die kategorialen Variablen wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode ausgewertet und die Konfidenz-intervalle basierend auf dem gewichteten Mittel der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsdifferenz dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: • Rasse (Kaukasier/Weiß, Schwarz, Asiatisch/Orientalisch, Andere) • Ethnizität (Hispanisch oder Nicht-Hispanisch) • Altersgruppe (< 50, zwischen 50 und 65, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht • Baseline-BMI (<30, ≥30 kg/m²) • Baseline HbA_{1c} (<8,0, ≥8,0 %) • TZD-Gebrauch (ja, nein) Die Analyse der Daten erfolgte mittels des ANCOVA-Modells (oben beschrieben) und festen Effekten. Für die Bestimmung des Effekts innerhalb der Gruppe (Änderung des HbA1c-Wertes Baseline bis Ende Woche 24) für folgende Subgruppen wurde ebenfalls ein ANCOVA-Modell genutzt: • Anti-Lixisenatid-Antikörperstatus in Woche 24 (negativ/positiv) • Anti-Lixisenatid-Antikörperkonzentration in Woche 24 unterteilt in 5 Gruppen
-	**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= 223), Placebo (n= 223) b) Lixisenatid (n= 223), Placebo (n= 223) c) Lixisenatid (n= 215), Placebo (n= 221)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Lixisenatid-Behandlung abgebrochen (n= 29) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: 19 • Schlechte Compliance: 2 • Andere Gründe: 8 Placebo-Behandlung abgebrochen (n= 12) Gründe: • unerwünschte Ereignisse: 9 • Andere Gründe: 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitpunkt der ersten Patientenaufnahme: 13. Oktober 2009 Zeitpunkt des Studienabschlusses des letzten Patienten: 1. August 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

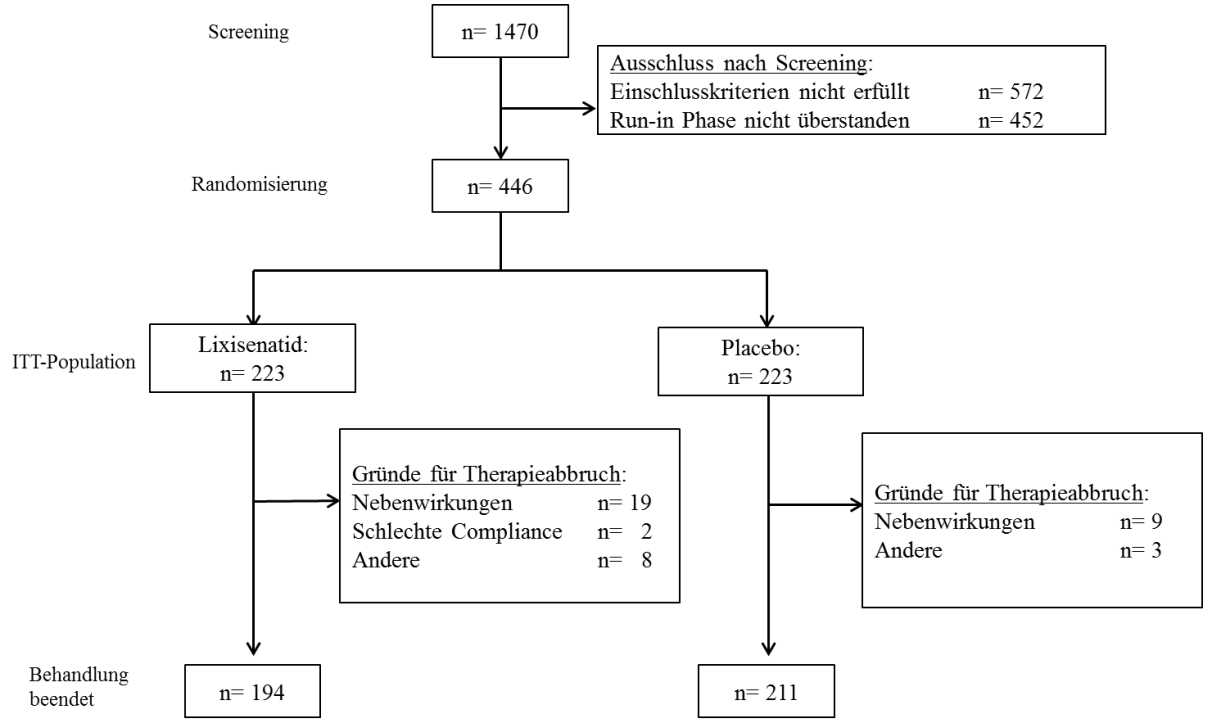

Abbildung 4-36: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie GetGoal-Duo1 (NCT00975286)

Studien der indirekten Vergleiche

Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Derosa *et al.*, 2010

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Exenatid vs. Glibenclamid zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin in erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit ungenügender Blutzuckereinstellung unter Metformin in einer mittleren Dosierung von 1,500 - ±500 mg/Tag für 12 Monate: - 2 x tägl. 5 µg Exenatid oder 3 x tägl. 2,5 mg Glibenclamid - Titration nach 1 Monat auf 2 x tägl. 10 µg Exenatid oder 3 x tägl. 5 mg Glibenclamid *Hypothese:* unbekannt* *Aus der Publikation abgeleitete Hypothese*: Exenatid führt, verglichen mit Glibenclamid, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer effektiveren Abnahme des Körpergewichts, zu einer effektiveren glykämischen Kontrolle, zu einer Verbesserung der ß-Zellfunktion, der Insulinresistenz und von Inflammations-Parametern wie Resistin, Retinol-bindendes-Protein-4, und C-reaktives Protein
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische Studie, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmige Studie mit Einfachverblindung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Unbekannt*
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien:* Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach ESC und EASD-Kriterien und ungenügender Blutzuckereinstellung (definiert durch einen HbA_{1c}-Wert von >8% und einem BMI zwischen ≥25 und <30 kg/m^2) die eine: - Metformin-Behandlung in einer mittleren Dosierung von 1,500 ±500 mg/Tag erhielten - und eine Metformin-Intoleranz bei Höchstdosierungen von 3000 mg/Tag aufwiesen *Ausschlusskriterien:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit - einer Historie von Ketoazidose - instabiler oder schnell progressiver diabetischer Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathie - Beeinträchtigung der Leberfunktion (definiert durch höhere Plasma-Aminotransferase-und/oder Gamma-GT-Spiegel als die normale alters- und geschlechtsspezifische Obergrenze) - Beeinträchtigung der Nierenfunktion (definiert als höhere Serum-Kreatinin-Spiegel als die normale alters- und geschlechtsspezifische Obergrenze - schwerer Anämie - schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (z .B. kongestive Herzinsuffizienz Schweregrad I-IV nach New York Heart Association oder mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte) - Zerebrovaskulären Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienaufnahme - Schwangere und Frauen in der Stillzeit oder im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva verwenden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 7 Studienzentren, Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppe:* - Kombinationstherapie mit Exenatid 5 µg 2 x tägl. zusätzlich zu einer mittleren Dosis Metformin von 1,500 ±500 mg/Tag - Titration nach 1 Monat auf 2 x tägl. 10 µg Exenatid zusätzlich zu einer mittleren Dosis Metformin von 1,500 ±500 mg/Tag für 12 Monate *Kontrollgruppe:* - Kombinationstherapie mit Glibenclamid 2,5 mg 3 x tägl. zusätzlich zu einer mittleren Dosis Metformin von 1,500 ±500 mg/Tag - Titration nach 1 Monat auf 3 x tägl. 5 mg Glibenclamid zusätzlich zu einer mittleren Dosis Metformin von 1,500 ±500 mg/Tag für 12 Monate
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	*Primäre, sekundäre Zielkriterien:* unbekannt[*] Zielkriterien: - Körpergewicht, - glykämische Kontrolle,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	- ß-Zellfunktion - Insulinresistenz, - Entzündungsparameter (Resistin, RBP-4, Hs-CRP) Werte wurden in den Monaten 3, 6, 9, 12 erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Unbekannt*
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unbekannt*
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Unbekannt*
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Unbekannt*
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Code-Zuteilung durch Statistiker
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Unbekannt*
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	Patientenzuteilung erfolgte mittels Briefumschläge Weiteres unbekannt*
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Unbekannt*
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?	Einfachverblindung keine Angaben zur Art und Weise der Verblindung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Unbekannt*
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen erfolgten an der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mind. eine Behandlung mit der Studienmedikation erhielten und eine nachfolgende Effizienz-beobachtung hatten sowie keine akute unerwünschte Reaktion zeigten. Kontinuierliche Daten und die Signifikanz innerhalb und zwischen den Gruppen wurden mittels ANOVA getestet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die statistische Signifikanz von unabhängigen Behandlungseffekten auf andere Variablen wurde mittels ANCOVA analysiert unter Verwendung der Baseline-Werte jedes Parameters als Kovariate. Einseitiger T-Test zum Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Behandlung Zweiseitiger T-Test zum Vergleich der Baseline- und End-Scores gegebener Parameter
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen werden nicht berichtet Adjustierung für Confounder mittels ANCOVA für Interventionseffekte Adjustierung für Multiplizität nach Bonferroni
-	**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) Randomisierung - Exenatid: 63 - Glimepirid: 65 b) Intervention - Exenatid: 59 - Glimepirid: 57 c) Analyse - Exenatid: 3 Monate: n=61 6 Monate: n=60 9 Monate: n=59 12 Monate: n=59 - Glimepirid: 3 Monate: n=62 6 Monate: n=61 9 Monate: n=60 12 Monate: n=57
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Exenatid: Unerwünschte Ereignisse: n=4 Glimepirid: Lost to follow-up: n=1 Hypoglykämie: n=3 Unerwünschte Ereignisse: n=4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Unbekannt[*]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

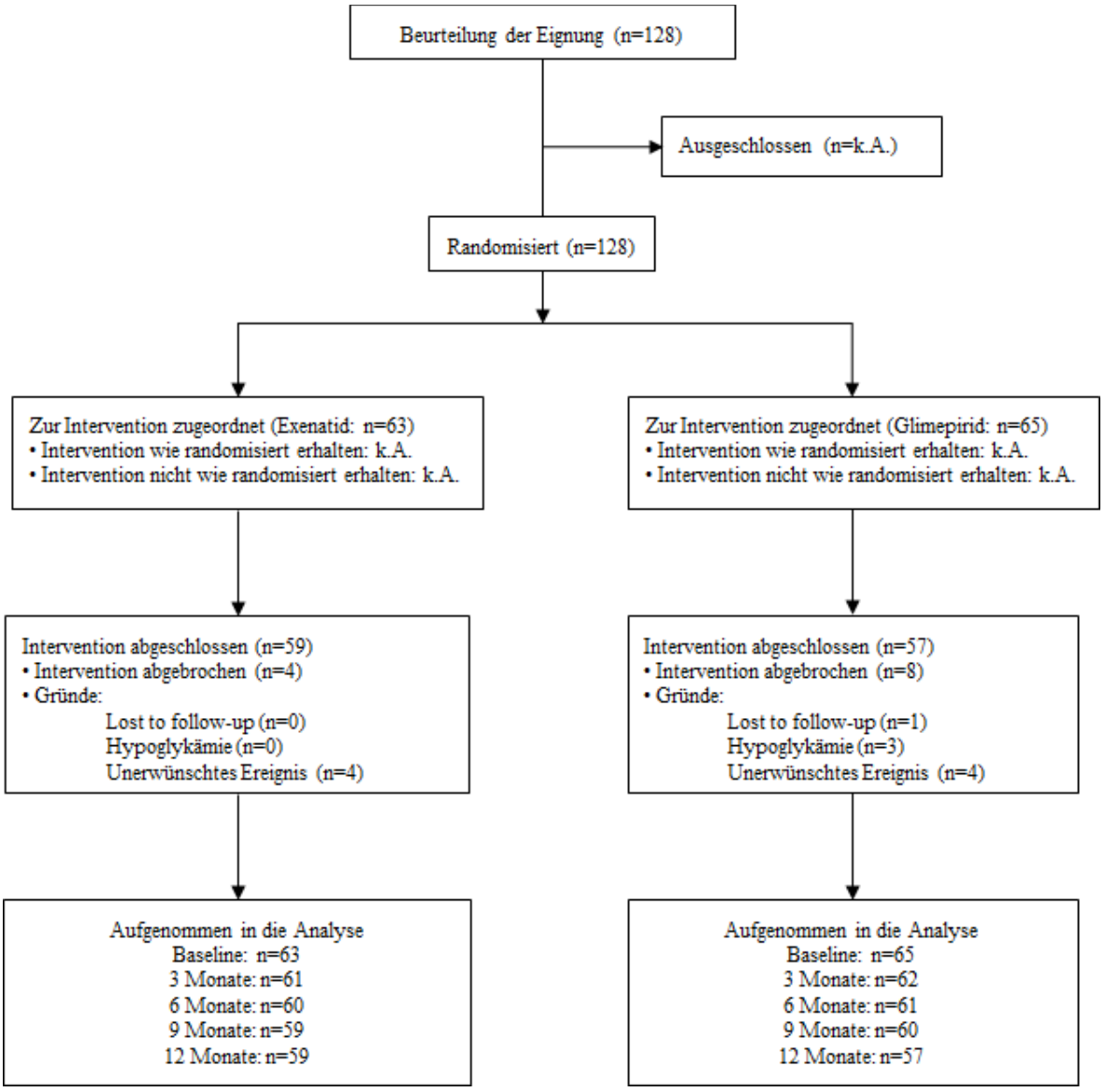

Abbildung 4-37: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie DeRosa *et al.*, 2010

Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Derosa *et al.*, 2011

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Exenatid vs. Glimepirid zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin in erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit ungenügender Blutzuckereinstellung unter Metformin (1000 - 2000 mg/Tag): - 2 x tägl. 5 µg Exenatid oder 3 x tägl. 1 mg Glimepirid - Titration nach 1 Monat auf 2 x tägl. 10 µg Exenatid oder 3 x tägl. 2 mg Glimepirid *Hypothese*: unbekannt* *Aus der Publikation abgeleitete Hypothese:* Die Gabe von Exenatid zusätzlich zu einer bestehenden Metformin-Behandlung führt, verglichen mit Glimepirid und Metformin, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer effektiveren Abnahme des Körpergewichts, glykämischen Kontrolle und Verbesserung der Insulinresistenz über 12 Monate.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische Studie, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmige Studie mit Einfachverblindung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Unbekannt*
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien:* Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach ESC und EASD-Kriterien und ungenügender Blutzuckereinstellung (definiert durch einen HbA_{1c}-Wert von ≥8% und einem BMI zwischen ≥25 und <30 kg/m^2) die eine: - Metformin-Behandlung mit variierender Dosierung von 1000 - 2000 mg/Tag erhielten - und eine Metformin-Intoleranz bei Höchstdosierungen von 2500 - 3000 mg/Tag aufwiesen *Ausschlusskriterien:* Patienten mit - einer Historie von Ketoazidose - instabiler oder schnell progressiver diabetischer Retinopathie, Nephropathie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Neuropathie - Beeinträchtigung der Leberfunktion (definiert durch höhere Plasma-Aminotransferase-und/oder Gamma-GT-Spiegel als die normale alters- und geschlechtsspezifische Obergrenze) - Beeinträchtigung der Nierenfunktion (definiert als höhere Serum-Kreatinin-Spiegel als die normale alters- und geschlechtsspezifische Obergrenze - schwerer Anämie - schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (z .B. kongestive Herzinsuffizienz Schweregrad I-IV nach New York Heart Association oder mit einer Historie von Myokardinfarkt oder Schlaganfall) - Zerebrovaskulären Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienaufnahme - Schwangere und Frauen in der Stillzeit oder im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva verwenden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 7 Studienzentren, Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppe:* - Kombinationstherapie mit Exenatid 5 µg 2 x tägl. zusätzlich zu variierenden Dosen Metformin von 1000 - 2000 mg/Tag - Titration nach 1 Monat auf 2 x tägl. 10 µg Exenatid zusätzlich zu variierenden Dosen Metformin von 1000 - 2000 mg/Tag für 12 Monate *Kontrollgruppe:* - Kombinationstherapie mit Glimepirid 1 mg 3 x tägl. zusätzlich zu variierenden Dosen Metformin von 1000 - 2000 mg/Tag - Titration nach 1 Monat auf 3 x tägl. 2 mg Glimepirid zusätzlich zu variierenden Dosen Metformin von 1000 - 2000 mg/Tag für 12 Monate
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	*Primär:* Effekt auf - das Körpergewicht, - die glykämische Kontrolle, - die Insulinresistenz, - inflammatorische Biomarker Werte wurden in den Monaten 3, 6, 9, 12

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Unbekannt*
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Klinisch signifikante Differenz von mind. 10 % im Vergleich zur Baseline, α-Fehler von 0,05, Power von 80 % resultiert in einer Fallzahl von 111 Patienten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Unbekannt*
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Unbekannt*
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Code-Zuteilung durch Statistiker
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Unbekannt*
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	Patientenzuteilung erfolgte mittels Briefumschläge Weiteres unbekannt*
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Unbekannt*
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?	Einfachverblindung: Nur Patienten waren verblindet keine Angaben zur Art und Weise der Verblindung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Unbekannt*
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen erfolgten an der intention-to-treat (ITT)-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mind. eine Behandlung mit der Studienmedikation erhielten und eine nachfolgende Effizienz-beobachtung hatten sowie keine akute unerwünschte Reaktion zeigten. Kontinuierliche Daten wurden mittels einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwieder-holungen getestet. Die Signifikanz innerhalb und zwischen den Gruppen wurde mittels ANOVA ermittelt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die statistische Signifikanz von unabhängigen Behandlungseffekten auf andere Variablen wurde mittels ANCOVA analysiert unter Verwendung der Baseline-Werte jedes Parameters als Kovariat. Einseitiger T-Test zum Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Behandlung Zweiseitiger T-Test zum Vergleich der Baseline- und End-Scores gegebener Parameter
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen werden nicht berichtet Adjustierung für Confounder mittels ANCOVA für Interventionseffekte
-	**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) Randomisierung - Exenatid: 57 - Glimepiride: 54 b) Intervention - Exenatid: 52 - Glimepirid: 49 c) Analyse - Exenatid: 3 Monate: n=55 6 Monate: n=54 9 Monate: n=52 12 Monate: n=52 - Glimepirid: 3 Monate: n=52 6 Monate: n=50 9 Monate: n=50 12 Monate: n=49
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	- Exenatid: Lost to follow-up (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=4) - Glimepirid: Lost to follow-up (n=1) Hypoglykämie (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Unbekannt[*]
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Regulär beendet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

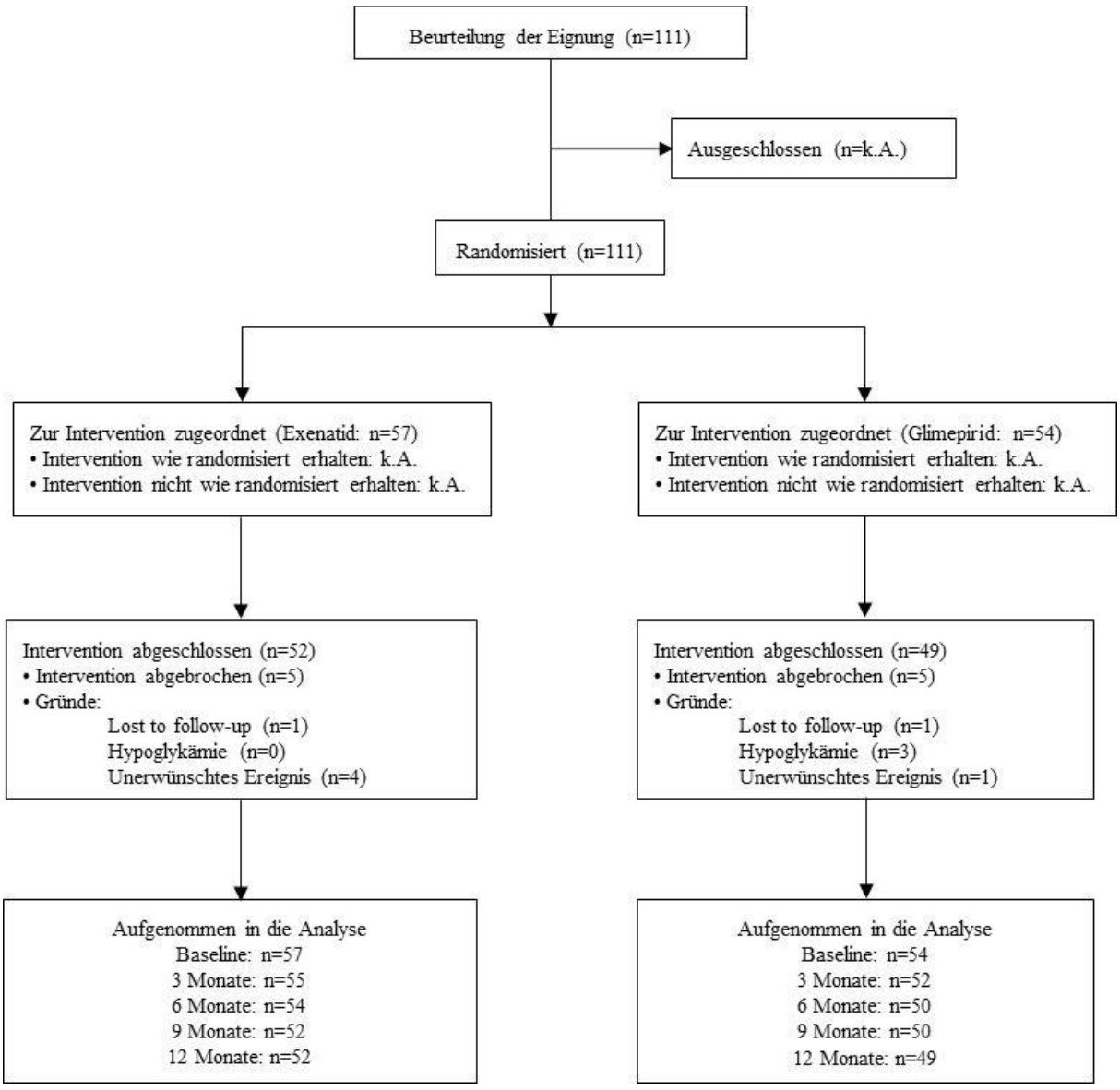

Abbildung 4-38: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie DeRosa *et al.*, 2011

Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Arechavaleta *et al.*, 2010

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Sitagliptin vs. Glimepirid zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin in erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit ungenügender Blutzuckereinstellung unter ≥ 1500 mg/Tag Metformin: - 100 mg Sitagliptin oder 1 mg Glimepirid täglich - Auftitrierung von Glimepirid innerhalb von 18 Wochen auf max. 6 mg/Tag möglich, anfänglich von 1 auf 2 mg, nachfolgend in Stufen von 1 oder 2 mg *Hypothese:* Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin im Vergleich zu Glimepirid im Hinblick auf den Parameter HbA_{1c} in Woche 30 (Veränderung von der Baseline < 0,4 %))
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische Studie, 1 : 1 randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, Parallelgruppen-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Unbekannt[*]
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien:* Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ungenügender Blutzucker-einstellung (definiert durch einen HbA_{1c}-Wert von ≥ 6,5 und ≤ 9,0 %) die eine: - Metformin-Behandlung in einer stabilen Dosierung von 1,500 ±500 mg/Tag erhielten - und für mind. 12 Wochen vor dem Screening eine Diät führten und sportlich aktiv waren *Ausschlusskriterien:* - Typ 1 Diabetiker - Patienten die neben Metformin innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening auch AHA erhielten - Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion - Patienten mit Nüchtern-Glucosespiegel (Fingerstich) von < 6,1 oder > 13,3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mmol/L
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 7 Studienzentren, Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppe:* - Kombinationstherapie mit tägl. 100 mg Sitagliptin zusätzlich zu einer stabilen Dosis Metformin von ≥1,500 mg/Tag *Kontrollgruppe:* - Kombinationstherapie mit tägl. 1 mg Glimepirid zusätzlich zu einer mittleren Dosis Metformin von ≥1,500 mg/Tag - Auftitrierung von Glimepirid innerhalb von 18 Wochen auf max. 6 mg/Tag möglich, anfänglich von 1 auf 2 mg, nachfolgend in Stufen von 1 oder 2 mg
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	*Primäre Zielkriterien:* - Veränderung gegenüber Baseline HbA_{1c} in Woche 30 *Sekundäre Zielkriterien* - Patienten [%] mit HbA_{1c}-Werten <7 und <6,5 % - Veränderung gegenüber Baseline NPG - Mittlere oder mediane Veränderung gegenüber Baseline Gesamtcholesterol, LDL-C, HDL-C und Triglyceride - EQ-5D bei Studienbeginn, Woche 18 und Woche 30
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Unbekannt*
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unbekannt*
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	*Zwischenanalysen:* Unbekannt* *Kriterien vorzeitiger Studienabbruch:* - Wiederholte Episoden ungeklärter Hypoglykämien (<2,78 mmol/L mit oder ohne hypoglykämische Symptome oder <3,89 mmol/L mit Symptomen) - Patienten, die die vordefinierten progressiv strengeren Voraussetzungen glykämischer Kontrollkriterien nicht erfüllten - Von Randomisierung bis Woche 12 NPG für 2 Wochen konsistent >13,33 mmol/L bei tägl. mind. 4 mg Glimepirid, nach Woche 12 NPG für mind. 2 Wochen konsistent >11,10 mmol/L bei tägl. mind.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4 mg Glimepirid
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergeneriert
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Unbekannt*
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	Randomisierung 1 : 1 Geheime computererzeugte Allokation Weiteres unbekannt*
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Computererzeugte Allokation Weiteres unbekannt*
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?	Doppelblind keine Angaben zur Art und Weise der Verblindung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Unbekannt*
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	- Die Primäranalyse erfolgte an der Per-Protokoll-Population, die alle randomisierten Patienten mit einer Baseline-Messung sowie mit Daten nach 30 Wochen und keinen wesentlichen Protokollverletzungen umfasste. - Die Beurteilung der Robustheit der Ergebnisse der HbA1c- und NPG-Analysen erfolgte ebenfalls in der Gesamtgruppe (alle randomisierten Patienten mit mind. einer Dosis der Studienmedikation sowie mit Baseline-Wert und mind. einem Post-Baselinewert). - Umgang mit fehlenden Daten über LOCF-Methode - Nicht-Unterlegenheitskriterien: obere Grenze 95 % KI HbA1c <0,4 % für LSM der Veränderung von der Baseline (ANCOVA) mit Behandlung, HbA1c-Werten zu Studienbeginn und Land als Kovariate. - Veränderungen von der Baseline für NPG und den Lipid-Parametern (außer Triglyceride) erfolgten auf ähnliche Weise

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(relevante Baseline-Messungen als Kovariate). - Triglycerid-Analyse: Schätzungen für Effekte innerhalb der Gruppen mittels Mediane, Schätzungen zwischen den Gruppen erfolgte durch Hodges-Lehmann mit entsprechendem verteilungsfreien 95 % KI basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test. - Differenz von Patienten [%] mit HbA1c-Werten von <7,0 und <6,5 % in Woche 30 mittels Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Land.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen werden nicht berichtet
-	**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) Randomisierung - Sitagliptin: 516 - Glimepirid: 519 c) Per-Protokoll-Population - Sitagliptin: 86 % (n=444) - Glimepirid: 84 % (n=436)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	*Sitagliptin:* Keine Daten Woche 30: 10,9 % Compliance <85 %: 3,1 % *Glimepirid:* Keine Daten Woche 30: 13,5 % Compliance <85 %: 3,3 % Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Unbekannt*
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

FPG = Nüchternplasmaglucose; LOCF = Last observation carried forward

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

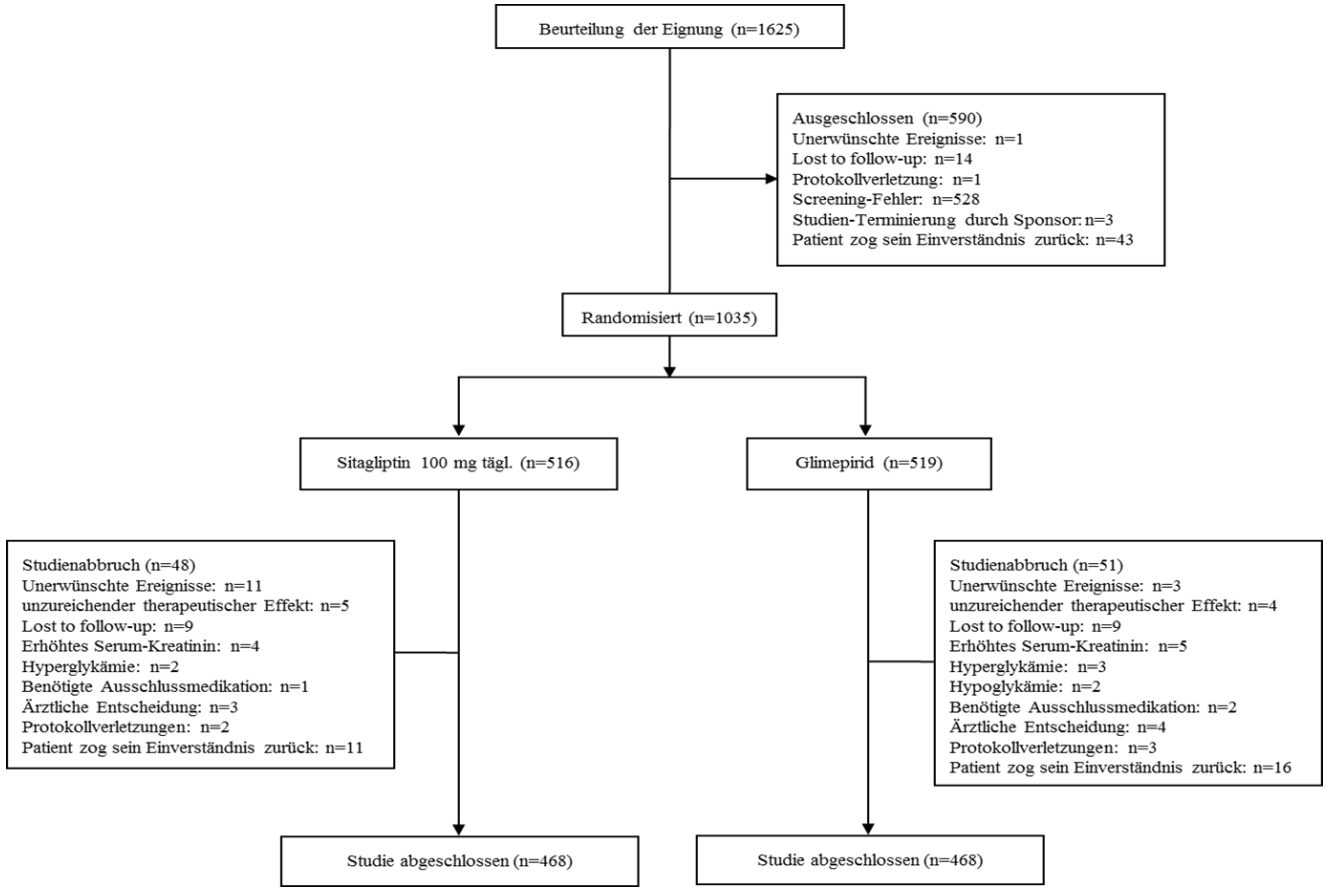

Abbildung 4-39: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Arechavaleta *et al.*, 2010

Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Russel-Jones *et al.*, 2009

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid in Typ-2-Diabetes zu Placebo und Insulin glargin (A21Gly, B31Arg, B32Arg Humaninsulin) jeweils in Kombination mit Metformin und Glimepirid. *Hypothese*: k.A.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische Studie, randomisierte, Placebo kontrollierte, dreiarmige Studie mit Verblindung für Liraglutid und Placebo, *open label* für Insulin glargin, Metformin und Glimepirid
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Unbekannt[*]
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien:* Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender Therapie mit oralen glukosesenkenden Arzneimitteln für mindestens 3 Monate vor dem Screeningzeitpunkt und: • HbA1c von 7,5 – 10 % bei Monotherapie mit oralen glukosesenkenden Arzneimitteln • HbA1c von 7,0 – 10 % bei Kombinationstherapie mit oralen glukosesenkenden Arzneimitteln • BMI ≤ 45 kg/m^2. *Ausschlusskriterien:* Patienten mit: • Insulintherapie innerhalb der letzten 3 Monate vor der Studie (Ausnahme kurzfristige Therapie bei einer interkurrenten Erkrankung), • eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, • signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung, • proliferativer Retinopathie oder Maculopathie, • Bluthochdruck (≥ 180/100 mmHg), • Krebserkrankung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die: • Schwanger sind, • wiederkehrend Hypoglykämien bzw. ein Nichtwahrnehmen von Hypoglykämien erleben, • seropositiv für Hepatitis- C-Antikörper oder Hepatitis-A-Antigen sind, • andere, außer oralen glukosesenkenden Arzneimitteln, verwenden, die die Blutglukosewerte beeinflussen könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 107 Studienzentren, 17 Länder
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppen:* • 1,8 mg Liraglutid s.c. QD in Kombination mit Metformin und Glimepirid • patientenindividuell austitriert Insulin glargin s.c. QD in Kombination mit Metformin und Glimepirid o 6 Wochen Run-in zur Umstellung der Patienten auf eine Standardkombination mit Metformin und Glimepirid; für weitere 3 Wochen Eskalation der Metformin- und Glimepiriddosierung, folgend 3 Wochen Erhaltungsphase der Dosierung. Patienten, welche bereits eingestellt waren auf 2 g Metformin und auf Sulfonylharnstoff-therapie konnten sofort in die Erhaltungsphase übergehen. o Liraglutid 2 Wochen zur Dosisanhebung von 0,6 mg auf 1,8 mg, anschließend stabil für 24 Wochen *Kontrollgruppe:* • volumenangepasstes Placebo s.c. QD in Kombination mit Metformin und Glimepirid (Dosiseinstellung wie unter Interventionen beschrieben)
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	*Primär:* • Veränderung des HbA1c nach 26 Wochen Behandlung. Messzeitpunkte Woche 12, 18 und 26. *Sekundär:* • Veränderung Körpergewicht,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung Bauchumfang, • FPG, • 8-Punkte-Plasmaglukoseprofil, • β-Zellfunktion (Proinsulin/C-Peptid-Verhältnis) • Blutdruck.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bestimmt für eine Nichtunterlegenheitsgrenze gegenüber Insulin glargin von 0,4 % des primären Endpunktes HbA1c sowie 0,5 % zur Detektion der Überlegenheit gegenüber Placebo. Zusätzlich wurde die Studie darauf angelegt eine Gewichtsdifferenz von 3 % zu detektieren. Die kombinierte Power war größer als 85 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k.A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung von 5, Stratifizierung nach Mono- oder Kombinationstherapie blutglukosesenkender Arzneimittel
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	Patientenzuteilung erfolgte anhand einer 6-stelligen Teilnehmernummer entweder über ein telefon- oder web-basiertes Randomisierungssystem. Die verblindeten, elektronisch gesicherten Codes waren zugänglich für die Untersucher, Partner und internationale Sicherheitsbeauftragte oder andere relevante Personengruppen, welche möglicherweise die Notwendigkeit haben, den Behandlungscode zu brechen; zum Beispiel auf Grund von Sicherheits- oder Zulassungsbestimmungen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
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?	Liraglutid und Placebo waren verblindet. Insulin glargin und die orale blutglukosesenkende Therapie waren *open label*. Untersucher, Studienteilnehmer und Studienmonitore waren verblindet in Bezug

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf den Behandlungsstatus von Liraglutid und Placebo über die gesamte Zeit.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen erfolgten an der intention-to-treat (ITT)-Population, die alle Patienten umfasste, die mind. eine Behandlung mit der Studienmedikation nach Randomisierung erhielten. Für den primären Endpunkt HbA1c wurde die statistische Analyse außerdem ohne *last observation carried forward* (Teilnehmer beendeten Studie ohne signifikante Protokollverletzungen) durchgeführt. Jeder Endpunkt wurde ausgewertet mit der Analyse von Kovarianz (ANCOVA) mit Arzneimittel, Vortherapie und Land als *fixed effects* und Baselinewert als Kovariate. Fehlende Baselinewerte wurden nicht eingesetzt mit der Folge, dass Patienten ohne Baselinewert aus der primären Analyse ausgeschlossen wurden. Fehlende Post-Baselinewerte wurden ersetzt durch *last observation carried forward*. Eine hierarchische Testung für Überlegenheit und Nichtunterlegenheit von Liraglutid gegenüber den Komparatoren erfolgte. Primärt wurde auf Überlegenheit von Liraglutid gegenüber Placebo getestet, folgend auf Nichtunterlegenheit gegenüber Insulin glargin, falls Nichtunterlegenheit vorliegend, wurde auf Überlegenheit getestet und abschließend auf Überlegenheit von Insulin glargin gegenüber Placebo. Der Anteil an Patienten die einen HbA1c-Zielwert erreichten (*American Diabetes Association* [ADA] Ziel: < 7 %; *American Association of Clinical Endocrinologists* [AACE] Ziel: ≤ 6,5 %) wurde zwischen den Behandlungen anhand eines logistischen Regressionsmodells mit der Therapie als *fixed effect* und Baseline HbA1c als Kovariate verglichen. Hypoglykämische Episoden wurden anhand eines linearen Modells mit Therapie als *fixed effect* und Baseline HbA1c als Kovariate analysiert. Anderes Sicherheitsdaten wurden durch deskriptive Statistik verglichen. Daten wurden dargestellt als Mittelwerte ± SD außer, wenn anders beschrieben; Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ gesetzt. Für primäre Analyse (Nicht-Unterlegenheit /

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Überlegenheit) das Signifikanzlevel war 2,5 % (einseitiger Test) und 5 % (zweiseitiger Test)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	**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) Randomisierung n = 581 b) Intervention • Liraglutid n = 230 • Insulin glargin n = 232 • Placebo n = 114 c) Analyse • Liraglutid n = 230 • Insulin glargin n = 232 • Placebo n = 114
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Liraglutid (n = 23, 10 %):: • Unerwünschte Nebenwirkung (n = 11) • Ineffektive Therapie (n = 2) • Protokollverletzung (n = 1) • Andere (n = 9) Insulin glargin (n = 13, 6 %): • Unerwünschte Nebenwirkung (n = 5) • Ineffektive Therapie (n = 1) • Protokollverletzung (n = 5) • Andere (n = 2) Placebo (n = 18, 16 %): • Unerwünschte Nebenwirkung (n = 1) • Ineffektive Therapie (n = 13) • Protokollverletzung (n = 1) • Andere (n = 3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

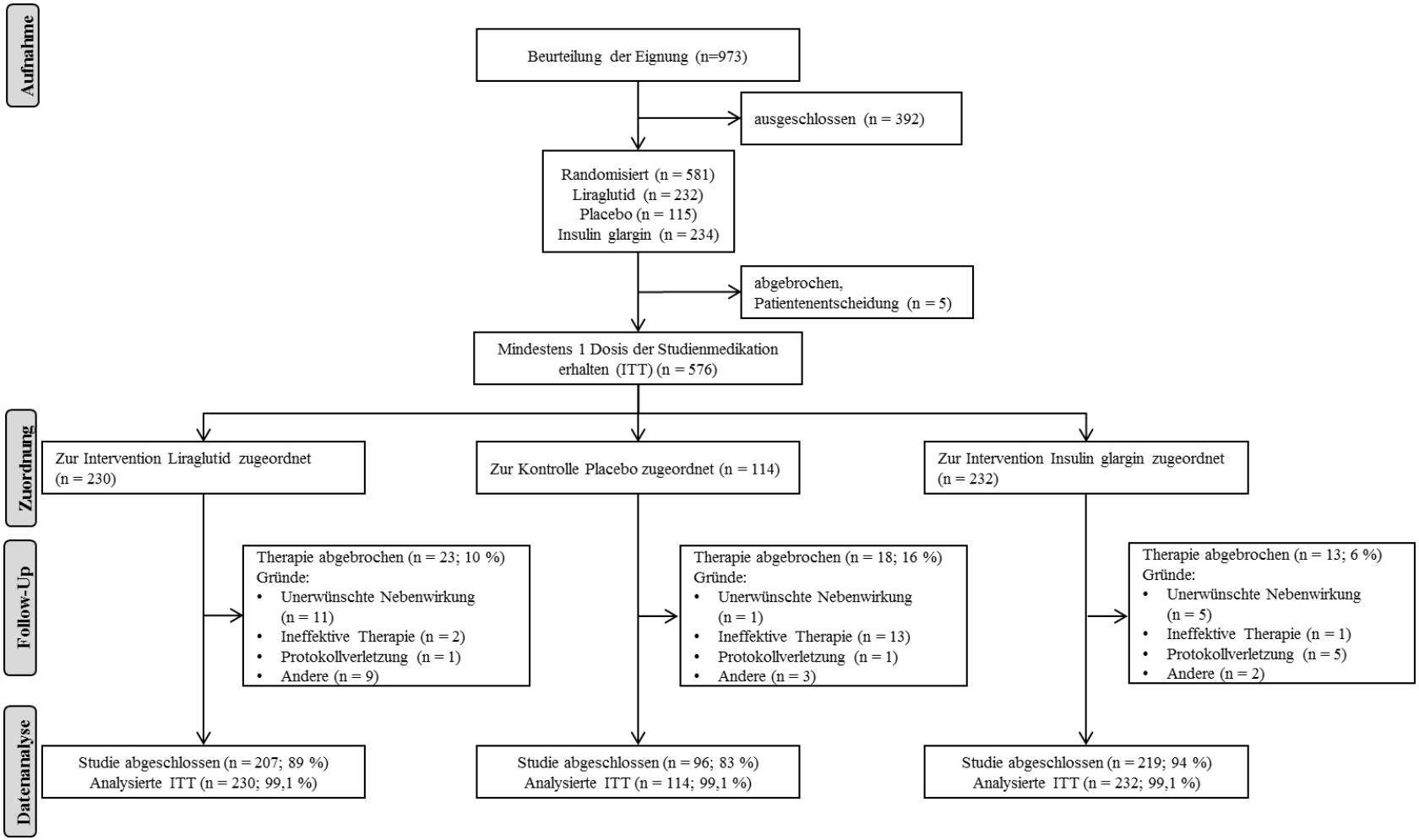

Abbildung 4-40: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Russel-Jones *et al.*, 2009

Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Kendall *et al.*, 2005

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid in Typ-2-Diabetes zu Placebo und Insulin glargin (A21Gly, B31Arg, B32Arg Humaninsulin) jeweils in Kombination mit Metformin und Glimepirid. *Hypothese*: k.A.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, vierarmige Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien:* Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff und: • Nüchternblutzuckerkonzentration < 13,1 mmol/l, • BMI 27 - 45 kg/m^2, • HbA1c von 7,5 – 11,0 %, • Metformindosierung ≥ 1.500 mg/Tag, • Sulfonylharnstoffdosierung mindestens auf Niveau der maximaleffektiven Dosis für 3 Monate vor dem Screeningzeit-punkt, • stabilem Körpergewicht (± 10 %) für 3 Monate vor dem Screeningzeitpunkt, • keinen klinisch relevanten (für die Population von Typ-2-Diabetikern) abnormalen Laborwerten (> 25 % außerhalb von Normalwerten), • Frauen nach der Menopause oder chirurgisch sterilisiert oder Frauen mit Einnahme von Kontrazeptiva mind. 3 Monate vor dem Screeningzeitpunkt und über den gesamten Studienzeitraum. *Ausschlusskriterien:* Patienten mit: • Verdacht auf andere klinisch relevante Erkrankungen, • Therapie von Thiazolidinediones, Meglitinide, α-Glukosidaseinhibitoren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder exogenem Insulin, • gewichtsreduzierenden Medikation innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening, • Glukokortikoidtherapie, • Arzneimitteln, welche die gastrointestinale Motilität beeinflussen, • Transplantationsmedikation, • Therapie eines anderen zu untersuchenden Arzneimittels.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 91 Studienzentren, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppen:* • Exenatid 10 µg s.c. b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff (Arm A) • Exenatid 5 µg s.c. b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff (Arm B) 4 Wochen Akklimationsphase einer geringeren Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) in beiden aktiven Behandlungsarmen, danach entweder Erhöhung auf 10 µg b.i.d. (Arm A) oder Beibehaltung von 5 µg b.i.d. (Arm B) *Kontrollgruppe:* • volumenangepasstes Placebo (zu 10 µg Exenatid) s.c. b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff (Arm C) • volumenangepasstes Placebo (zu 5 µg Exenatid) s.c. b.i.d.und Metformin und Sulfonylharnstoff (Arm D) Arm C und D 4 Wochen single-blind Run-in für Placebo
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	*Primär:* • Glykämische Kontrolle abgebildet durch die Veränderung des HbA1c, • Sicherheit. *Sekundär:* • Nüchternplasmaglukosekonzentration, • Postprandialplasmaglukosekonzentration (nur in spezieller Kohorte), • Körpergewicht, • Nüchternplasmalipide, • Pharmakokinetik Exenatid.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bestimmt für 90 % Power für eine Detektion eines Unterschiedes von 0,5 % des HbA1c zwischen mindestens einem Exenatid-Arm und Placebo ($\alpha = 0,05$; Exakter Fisher-Test). Zur analyse wurden beide Placebo-Arme (C und D) kombiniert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k.A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A. zum Randomisierungsverfahren für die 4 Studienarme. 1:1 Randomisierung innerhalb jedes Behandlungsarms auf Beibehalten der maximaleffektiven Dosis von Sulfonylharnstoff oder Reduktion auf minimale Dosis von Sulfonylharnstoff. Stratifizierung nach HbA1c zum Screeningzeitpunkt < 9,0 % und ≥ 9,0 %.
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	k.A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
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?	Das Studiendesign war doppelblind. Genauere Angaben zur Verblindung werden nicht gemacht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle inferenziellen Datenanalysen wurden geführt auf einem Signifikanzlevel von 0,05 (zweiseitig). Ein allgemeines Modell wurde für den Test auf Veränderung von Baseline zu jeder Untersuchung für HbA1c und Körpergewicht zwischen den Behandlungsarmen verwendet. Faktoren im Modell waren Strata

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des HbA1c (Baseline), Sulfonylharnstoff-Gruppe und aggregierte Studienzentren als *fixed effects*. Vor der Datenanalyse wurden Studienzentren nach ihrer geographischen Lokation zusammengefasst um einem Verlust von Freiheitsgraden im Model vorzubeugen. Paarweise Vergleiche von Beahndlungs-effekten wurden mit Hilfe des Exakten Fisher-Tests zur Überprüfung des Typ-I-Fehlers in Folge multipler Vergleiche verwendet. Die Analysen wurden analog durchgeführt für Nüchternplasmaglukose-konzentration und für Postprandialplasma-glukosekonzentration ohne eine Adjustierung für multiple Vergleiche. Die *intent-to-treat* (ITT) Population war definiert als alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Injektion der randomisierten Medikation mit Beginn von Tag 1 (abends) erhalten haben. Alle Effizienz- und Sicherheitsanalysen wurden an der ITT-Population durchgeführt. Einzige Ausnahme bildete die Analyse zum Anteil Patienten, die einen HbA1c ≤ 7 % erreichten. Für diese Analyse wurde die klinisch relevantere Population von Patienten (Patienten, welche die Therapie bis zu Woche 30 abgeschlossen haben und mindestens 80 % der Studienmedikation erhalten haben) mit einem Baseline HbA1c > 7 %verwendet. Für ITT-Patienten, die Werte für mindestens 1 geplante Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung hatten, wurden fehlende Werte durch die Methode *last-observation-carried-forward* ersetzt. Ergebnisse wurden angegeben als Mittelwerte ± SE außer wenn anders angegeben. Der Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Zielwert erreichten, wurden mit Hilfe des Cochran-Mantel-Haenszeltest verglichen..
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	*Post hoc* Analysen zu Veränderung von Körpergewicht gegenüber der Zeitspanne des Auftretens von Übelkeit wurde anhand von Regressionsanalyse durchgeführt.
-	**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,	a) Randomisierung n = 734 b) Intervention • Exenatid 10 µg, n = 241 • Exenatid 5 µg, n = 245 • Placebo, n = 247

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) Analyse • Exenatid 10 µg, n = 241 • Exenatid 5 µg, n = 245 • Placebo, n = 247
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Exenatid 10 µg (n = 43; 17,8 %) • Widerruf Einwilligung (n = 10; 4,1 %) • Unerwünschte Ereignisse (n = 22; 9,1 %) • Verlust der Glukosekontrolle nach Protokollvorgabe (n = 2; 0,8 %) • Andere (n = 9; 3,7 %) Exenatid 5 µg (n = 39; 15,9 %) • Widerruf Einwilligung (n = 11; 4,5 %) • Unerwünschte Ereignisse (n = 14; 5,7 %) • Verlust der Glukosekontrolle nach Protokollvorgabe (n = 3; 1,2 %) • Andere (n = 11; 4,5 %) Placebo (n = 59; 23,9 %) • Widerruf Einwilligung (n = 24; 9,7 %) • Unerwünschte Ereignisse (n = 11; 4,5 %) • Verlust der Glukosekontrolle nach Protokollvorgabe (n = 6; 2,4 %) • Andere (n = 18; 7,2 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

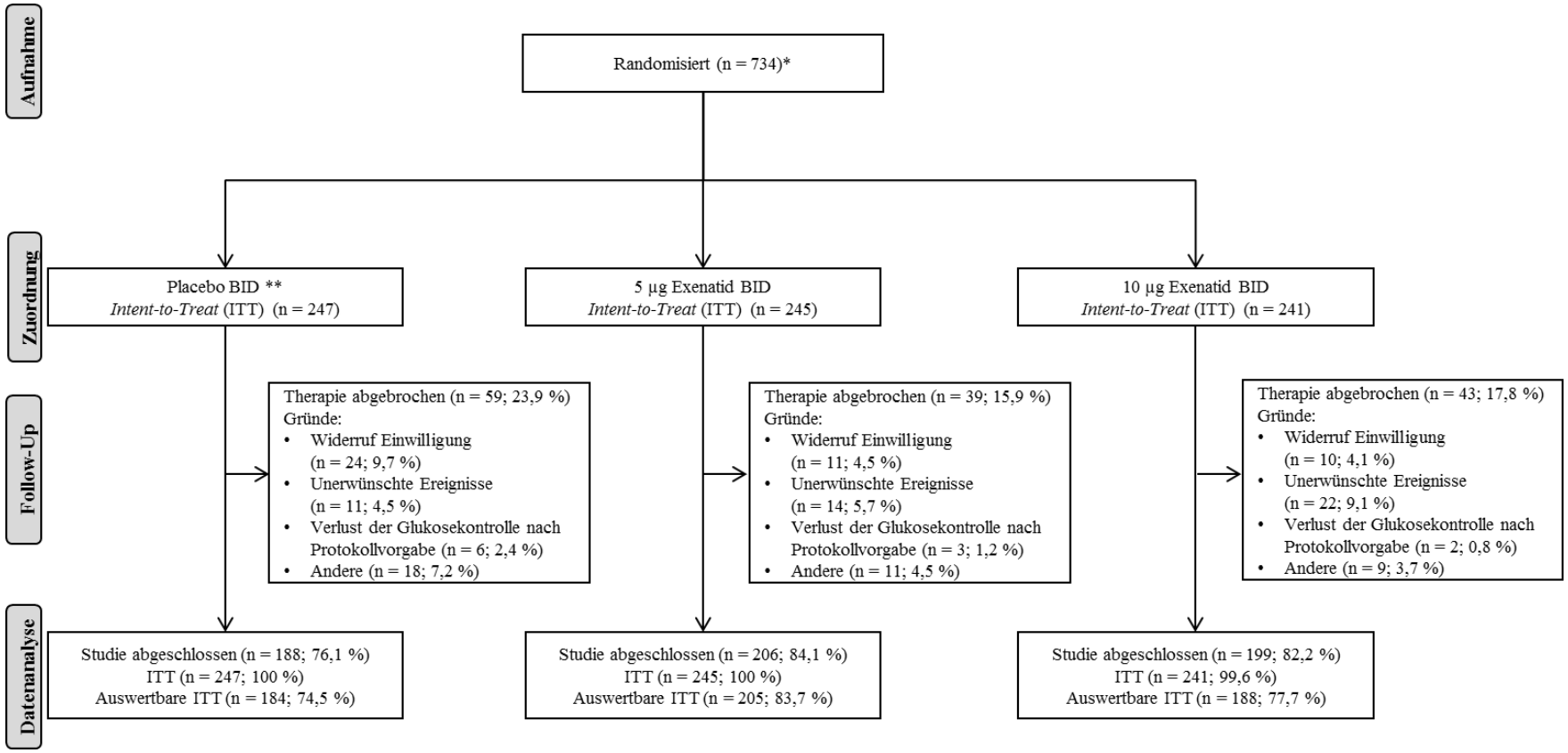

Abbildung 4-41: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Kendall *et al.*, 2005

* 1 Patient wurde zweimal randomisiert. Beide Screeningnummern wurden zur randomisierten Population gezählt, aber nur eine Nummer in der ITT-Population.

** In der Studie wurden 2 Placebo-Gruppen gebildet jeweils volumenangepasst an die beiden Dosierungen von Exenatid. Für alle Analysen wurden die beiden Gruppen aber gemeinsam ausgewertet.

Tabelle 4-218 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Apovian *et al.*, 2010

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Effekte eines Lebensstilveränderungprogramms in Kombination mit Exenatid gegenüber eines Lebensstilveränderungprogramms in Kombination mit Placebo auf Körpergewichtsreduktion in übergewichtigen oder adipösen Teilnehmern mit Typ-2-Diabetes behandelt mit Metformin und / oder Sulfonylharnstoff.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien:* Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender Therapie für mindestens 6 Monate vor der Studie mit stabiler Dosierung von Metformin oder einem Sulfonylharnstoff und: • HbA1c von 6,6 % – 10,0 %, • BMI 25 – 39,9 kg/m^2, • stabilem Körpergewicht (nicht variierend > 5 %) für 6 Monate vor dem Screeningzeitpunkt, *Ausschlusskriterien:* Patienten mit: • Therapie von Thiazolidinediones, Meglitinide, α-Glukosidaseinhibitoren, exogenem Insulin oder gewichtsreduzierenden Medikation innerhalb der letzten 6 Monate vor Screening, • Verdacht auf unzureichend kontrollierten Bluthochdruck innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening, • In der Vergangenheit erlebte oder aktuell bestehende kardiovaskuläre Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 11 Studienzentren, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	*Interventionsgruppen:* • Exenatid 10 µg s.c. b.i.d. in Kombination

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	mit Metformin allein oder Sulfonylharnstoff allein oder mit Metformin und Sulfonylharnstoff 4 Wochen geringere Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) danach Exenatiddosis (10 µg b.i.d.) *Kontrollgruppe:* • volumenangepasstes Placebo s.c. b.i.d. in Kombination mit Metformin allein oder Sulfonylharnstoff allein oder mit Metformin und Sulfonylharnstoff
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	*Primär:* • Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 24 *Sekundär:* • HbA1c, • 6-Punkte-Blutglukosetagesprofil (selbst erhoben 2 Stunden vor und nach dem Start der Morgen-, Mittag- und Abendmahlzeit), • Bauchumfang, • β-Zellfunktion kontrolliert anhand Homeostasis Model Assessment (HOMA- β) sowie Insulinsensitivität (HOMA-S), • Nüchternplasmalipidspiegel, • Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bestimmt für 90 % Power für eine Detektion eines Unterschiedes von 2 kg Körpergewicht zwischen den Behandlungsgruppen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k.A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A.
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	k.A.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
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?	Das Studiendesign war doppelblind. Genaue Angaben zu Verblindung werden nicht gemacht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit (inklusive derer zur Untersuchung der Therapieunterschiede innerhalb der jeweiligen oralen Mediaktionsstrata) wurden durchgeführt anhand eines modifizierten *intent-to-treat*-Prinzips, dass alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und Baselinewert und mindestens einen erhobenen Post-Baselinewert aufwiesen. Analysen wurden durchgeführt mittels SAS Drug Development 3.4_02 (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., Cary, NC). Für Variablen mit wiederholten Messungen (HbA1c, Körpergewicht, SMBG, Bauchumfang, Menge der Nahrungsaufnahme, körperliche Betätigung in Minuten, METs und Energieverbrauch) wurde die subjektbezogene Korrelation zwischen den Messungen durch die Verwendung eines mixed models mit wiederholten Messungen, welches die Behandlungsgruppe, Art des oralen Antidiabetikums (Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff, oder Sulfonylharnstoff), Ort des Studienzentrum, Woche (Zeit der Datenerhebung), Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen und Woche, Baselinewert der abhängigen Variablen als Kovariate verwendete, betrachtet. Die Analyse von Kovarianz wurde verwendet, um Variablen zu analysieren, die nur Baseline und am Ende der Studie erhoben wurden (Nüchternblutglukose, Gesamtcholesterol, LDL, HDL, Triglyceride, HOMA-B und HOMA-S) mit Behandlungsgruppe, Art des oralen Antidiabetikums, Studienzentrum und Baselinewert der enstprechenden Variable als Kovariate.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fisher's exact test wurde verwendet für die Analyse folgender binärer Variablen: Anteil Patienten mit erreichtem HbA1c ≤ 6.5 % und Anteil Teilnehmer mit klinisch bedeutsamen Gewichtsverlust (> 5 % and > 10 %) zum Studienende (in beiden Fällen unter Verwendung von *last observation carried forward*), Auftreten von Hypoglykämien, medikationsbedingte unerwünschte Ereignisse und Gründe für Studienabbruch. Raten von Hypoglykämien (Episoden pro Jahr) wurden analysiert mittels eines Varianzmodells.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	**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) Randomisierung n = 196 b) Intervention • Exenatid, n = 97 • Placebo, n = 99 c) Analyse • Exenatid, n = 70 • Placebo, n = 72
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Exenatid (n = 26) • Unerwünschte Ereignisse (n = 4) • *Lost to follow up* (n = 10) • Protokollverletzung (n = 6) • Patientenentscheidung (n = 6) Placebo (n = 26) • Unerwünschte Ereignisse (n = 5) • Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 1) • *Lost to follow up* (n = 5) • Verlust der Glukosekontrolle (n = 1) • Protokollverletzung (n = 3) • Arztentscheidung (n = 4) • Patientenentscheidung (n = 6) • Entscheidung des Sponsors (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

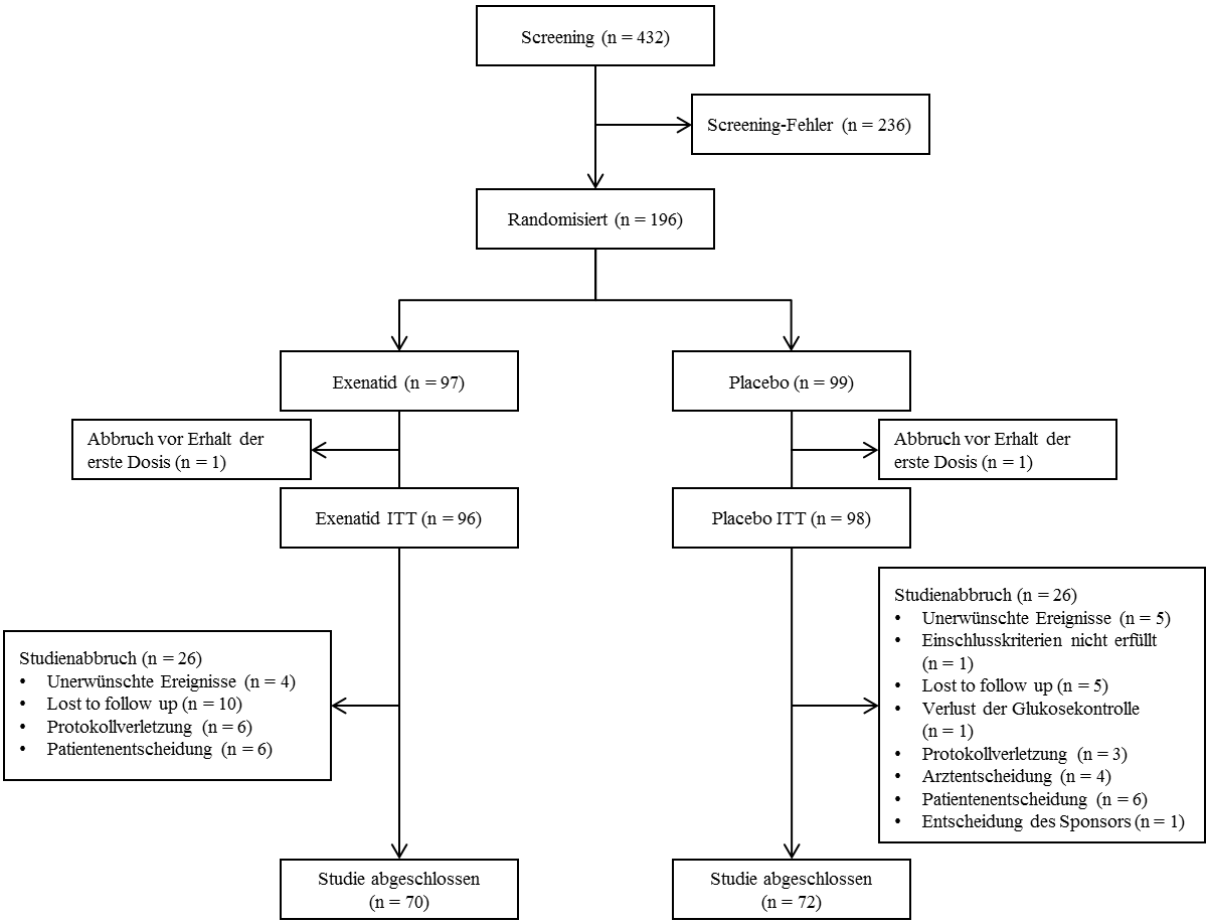

Abbildung 4-42: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Apovian *et al.*, 2010

Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Davies *et al.*, 2009

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie wurde entworfen um herauszufinden ob der *glucagon-like petide-1* (GLP-1) Rezeptoragonist Exenatid den HbA1c verbessern kann (≤ 7,4 %) mit nur einer minimalen Körpergewichtserhöhung (≤ 1 kg) im Vergleich zu Insulin glargin.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, *open-label*, parallelarmige Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien:* Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (BMI > 27 kg/m^2), nicht ausreichender Blutzuckereinstellung (HbA1c 7,5 % – 10,0 %) und bestehender Therapie stabiler Dosierung von 2 oder 3 OADs (Metformin, Sulfonylharnstoff und Thiazolidinedione) für mindestens 3 Monate vor Randomisierung sowie: • mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor definiert als bereits durchlaufenes, kardiovaskuläres Ereignis; periphervaskuläre Erkrankung oder unnormale Risikofaktoren (LDL > 3,0 mmol/l; HDL < 1,0 mmol/l [Männer]; < 1,3 mmol/l [Frauen]; Triglyceride > 1,7 mmol/l; systolischer Blutdruck > 130 mmHg; diastolischer Blutdruck > 80 mmHg; vergrößerter Bauchumfang [Europa: > 94 cm bei Männern; > 80 cm bei Frauen; Asien: > 90 cm bei Männern; > 80 cm bei Frauen]) *Ausschlusskriterien:* Patienten mit: • zurückliegende Tumorerkrankung, • Herzerkrankung Klasse III und IV, • unkontrolliertem Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 180 mmHg, diastolischer Blutdruck ≥ 105 mmHg), • Nierentransplantation oder auf Dialyse, • chronischer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin ≥ 135 µmol/l bei Männern, ≥ 110 µmol/l bei Frauen),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Lebererkrankung (Serum Alaninaminotransferase > 3 fach erhöht zum oberen Normalgrenzwert)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 36 Studienzentren, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppen:* • Exenatid und OADs 4 Wochen geringere Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) danach Exenatiddosis (10 µg b.i.d.) *Kontrollgruppe:* • Insulin glargin und OADs Insulin glargin Initialdosis 10 IU/Tag und wöchentlich in Abhängigkeit des FPG auftitriert
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	*Primär:* • Anteil Patienten mit einem HbA1c ≤ 7,4 % und Zunahme des Körpergewichts ≤ 1 kg am Ende der Studie *Sekundär:* Es werden keine sekundären Endpunkte explizit als vordefiniert aufgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bestimmt für 90 % Power für eine Detektion des Unterschiedes für die angenommene Ansprechrate von 51 % (Exenatid) gegenüber 27 % (Insulin glargin) mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 5 % und einer Abbruchrate von 20 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k.A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden 1:1 randomisiert zu Exenatid und Insulin glargin. Eine Stratifizierung erfolgte nach der Anzahl (zwei oder drei) der gegebenen OADs.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	k.A.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
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?	Das Studiendesign war *open-label*. Genaue Angaben zu Verblindung werden in der Publikation nicht gemacht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen wurden auf Basisi eines modifizierten *intent-to-treat* von randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, durchgeführt. [Gesamtanalyseset]. Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodells für die Behandlungsgruppen mit der Anzahl an OADs (zwei oder drei) als Faktor. Der letzte erhobene Postbaselinewert von HbA1c und Gewicht wurde als Endpunkt verwendet. Patienten ohne Baselinewert für Gewicht und / oder nicht erhobenen Postbaselinewert für HbA1c und / oder Gewicht wurde als Non-responder in der Analyse betrachtet. Kategorielle Sekundärendpunkte wurden auf die gleiche Weise analysiert. Kontinuierliche Sekundärendpunkte wurde ausgewertet unter Verwendung einer *mixed model repeated measurement* (MMRM) Analyse mit den unabhängigen Variablen Behandlungsgruppe, Untersuchungszeitpunkt, der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Untersuchungszeitpunkt sowie dem korrespondierendem Baselinewert. Für kontinuierliche Variablen, die nur zweimal erhoben wurden, wurde die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) durchgeführt mit der Veränderung von Baseline zum Endpunkt als abhängige Variable und Behandlungsgruppe, korrespondierender Baselinewert und Anzahl an gegebenen OADs als unabhängige Variablen. *Fisher's exact tests* wurden verwendet für den Behandlungsgruppenvergleich zum Anteil von Studienabbrüchen und unerwünschten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignissen Alle Analysen waren vorab spezifiziert und wurden unter Verwendung von SAS version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Tests zu den Behandlungseffekten wurden auf ein zweiseitiges Signifikanzlevel von 5 % geführt und mit 95% Konfidenzintervallen (KIs) angegeben. Der Unterschied zwischen den Behandlungen wurde berechnet durch Exenatid gegen Insulin glargin oder Exenatid minus Insulin glargin in Abhängigkeit von der Art der Analyse.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine *Post hoc* Analyse zum kombinierten Endpunkt HbA1c ≤7.0% mit Gewichtszunahme ≤ 1 kg wurde durchgeführt.
-	**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) Randomisierung n = 235 b) Intervention • Exenatid, n = 118 • Insulin glargin, n = 116 c) Analyse • Exenatid, n = 99 • Insulin glargin, n = 104
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Exenatid (n = 19) • Unerwünschte Ereignisse (n = 7) • Patientenentscheidung (n = 8) • Arztentscheidung (n = 2) • Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 1) • Protokollverletzung (n = 1) Insulin glargin (n = 12) • Unerwünschte Ereignisse (n = 4) • Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 2) • Patientenentscheidung (n = 2) • Arztentscheidung (n = 2) • Protokollverletzung (n = 1) • Keine Therapiewirksamkeit (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Regulär beendet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

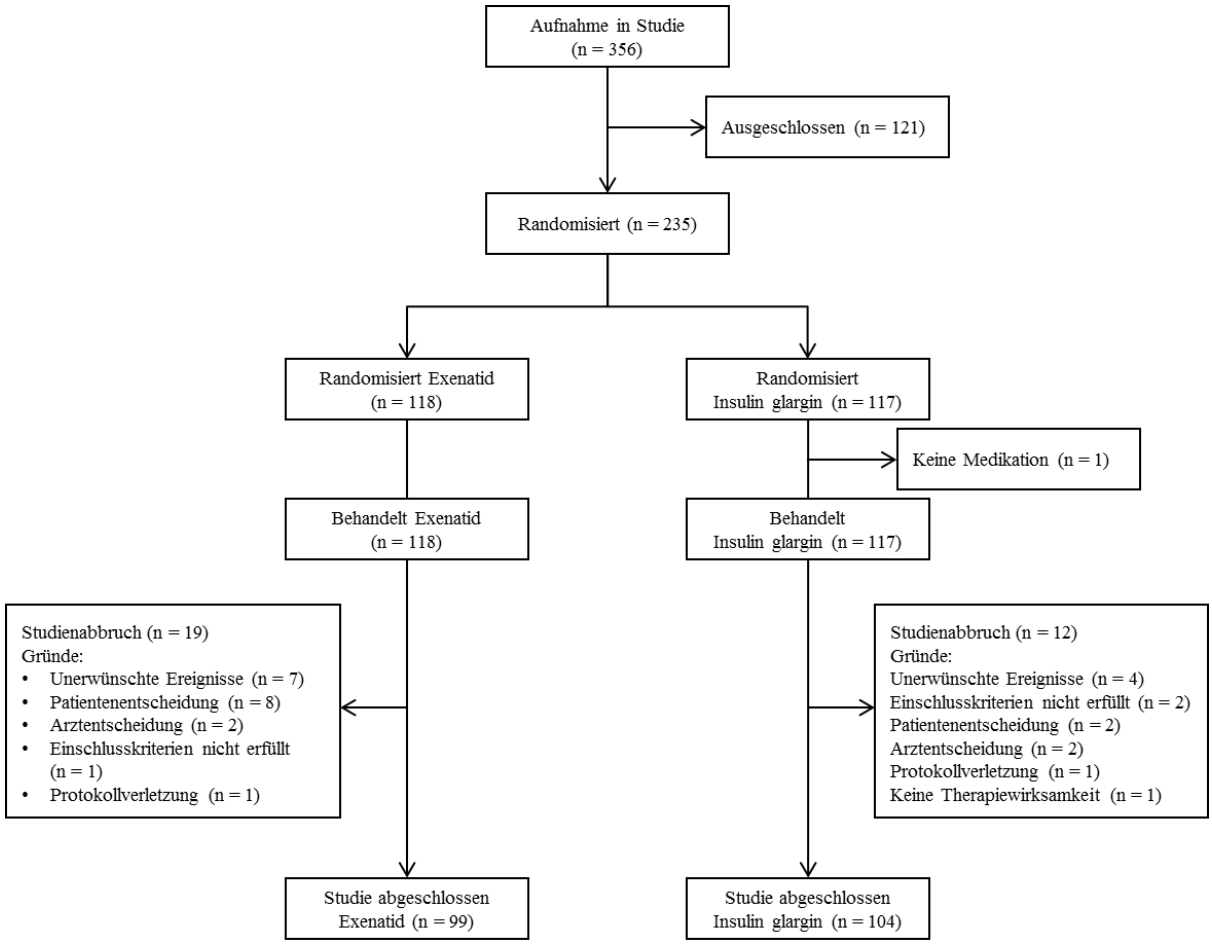

Abbildung 4-43: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Davies *et al.*, 2009

Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Heine *et al.*, 2005

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Effekte von Exenatid und Insulin glargin auf die glykämische Kontrolle von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unzureichend eingestellt sind mit Metformin und Sulfonylharnstoff.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, *open-label* Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien:* Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 behandelt mit der maximaleffektiven Dosis von Metformin und einem Sulfonylharnstoff für mindestens 3 Monate vor dem Screeningzeitpunkt und: • HbA1c von 7,0 % – 10,0 %, • BMI 25 – 45 kg/m^2, • stabilem Körpergewicht (≤ 10 % Variation für ≥ 3 Monate vor dem Screeningzeit¬punkt), *Ausschlusskriterien:* Patienten mit: • einer Teilnahme an einer Arzneimittelstudie, chirurgischen oder pharmazeutischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screeningzeitpunkt, • mit schweren hypoglykämischen Episoden innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screeningzeitpunkt, • einer Therapie hinsichtlich einer malignen Erkrankung verschieden von Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, • Herzerkrankung der Klasse III und IV nach den Kriterein der *New York Heart Association*, • Serumkreatininkonzentration > 135 µmol/l bei Männern oder > 110 µmol/l bei Frauen bzw. offensichtlichen klinischen Zeichen oder Symptomen einer Niereninsuffizienz,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Langfristiger (länger als 2 Wochen) systemischer Glukokortikoidtherapie oder einer solchen Therapie erhalten innerhalb der letzten 2 Wochen vor dem Screeningzeitpunkt, • Einnahme eines verschreibungs-pflichtigen, gewichtsreduzierenden Medikaments innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screeningzeitpunkt, • Behandlung (mindestens für mehr als 2 zusammenhängende Wochen) mit Insulin innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screeningzeitpunkt, mit Thiazolidinedione innerhalb der letzten 4 Monate vor dem Screeningzeitpunkt, mit α-Glukosidasehemmer innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screeningzeitpunkt oder Meglitinide innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screeningzeitpunkt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 82 Studienzentren, 13 Länder
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppen:* • Exenatid 10 µg b.i.d. und Metformin und Sulfonylharnstoff 4 Wochen geringere Exenatiddosis (5 µg b.i.d.) danach Exenatiddosis (10 µg b.i.d.) *Kontrollgruppe:* • Insulin glargin QD und Metformin und Sulfonylharnstoff Insulin glargin Initialdosis 10 IU/Tag und danach Auftitration alle 3 Tage in Abhängigkeit des FPG
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	*Primär:* • HbA1c *Sekundär:* • FPG, • Körpergewicht, • 7-Punkte-Blutglukosetagesprofil, • standardisierter Nahrungsaufnahmetest, • Sicherheit und Verträglichkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bestimmt zum Nachweis der Nichtunterlegenheit von Exenatid

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gegenüber Insulin glargin bei einer angenommenen Studienabbruchrate von 10 % nach der Randomisierung und für 90 % Power. Die Nichtunterlegenheitsgrenze für den Unterschied der Behandlungen (Exenatid minus Insulin glargin) wurde *a priori* definiert als 0,4 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS (*automated interactive voice-response system*)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung einer Größe von 4. Stratifizierung erfolgte nach Studienzentren.
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	Die Randomisierung nach einer zentralen Randomisierungstabelle erfolgte über IVRS (*automated interactive voice-response system*).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung nach einer zentralen Randomisierungstabelle erfolgte über IVRS (*automated interactive voice-response system*).
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?	Das Studiendesign war *open-label*. Genaue Angaben zu Verblindung werden in der Publikation nicht gemacht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zwei Analysegruppen wurden definiert für die Analyse des HbA1c: eine *intention-to-treat* Gruppe, definiert als jeder Patient, der mindestens einen Postbaselinewert der abhängigen Variable (HbA1c) aufwies und eine per Protokoll Gruppe, definiert als Patienten, die mindestens 12 Wochen die Studienmedikation erhielten und keine Verletzungen der Einschluss- und Ausschlusskriterien zum Screening aufwiesen sowie keine der Studienabbruchkriterien erfüllten. Für die primäre Analyse wurde die SAS Software (SAS Institute, Inc., Cary, North

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Carolina) zur Durchführung der *mixed-effect model repeated measures* (MMRM) Analyse verwendet. Das Modell beinhaltete die Veränderung des HbA1c als abhängige Variable, Woche der Untersuchung, die Interaktion Behandlung je Woche, Baselinewert von HbA1c und Land als *fixed effects* und Patient und Fehler als *random effects*. Alle Postbaselinemessungen der Veränderung des HbA1c wurden in die Analyse aufgenommen (ohne Ersetzen fehlender Werte). Dies beinhaltete ungeplante Messungen oder Messungen von Patienten, welche die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Jedoch wurden nur Werte zu Woche 12 und 26 ausgewertet für die inferentielle Statistik, da diese auch die geplanten Erhebungszeitpunkte für HbA1c waren. Da Studien mit vielen Zentren oft Zentren geringer Patientenzahlen aufweisen, wurden die Länder prosektiv im Studienprotokoll definiert als *fixed effect* auf Grund der großen Anzahl an Studienzentren. *Compound symmetry* wurde als Modell verwendet, um die Kovarianzstruktur innerhalb der Patienten zu analysieren. Behandlung je Land war nicht statistisch signifikant und wurde aus dem Model ausgeschlossen. Unter Anwendung von SAS PROC MIXED wurden die *least-squares estimates* der Behandlungsunterschiede und Standardfehler des Modells berechnet mit einem zweiseitigen 95% Konfidenzintervall (basiernd auf der t-Verteilung) zum Testen der Nichtunterlegenheit. Ähnliche MMRM Modelle wurden zur Analyse anderer kontinuierlicher Variablen (z.B. Köpergewicht, FPG und selbsterhobene Blutglukosewerte) verwendet. Für die Test-Nahrungsaufnahmedaten wurden inkrementelle Fläche unter der Kurve berechnet für Glukoselevel von 0 bis 4 Stunden nach dem Essen. Fehelende Werte wurden nicht ersetzt. Die Ergebnisse der MMRM Analyse wurden dargestellt als adjustierte (*least-squares*) Mittelwerte. Die Testung der Behandlungs-effekte erfolgte auf eine zweiseitiges Signifikanzlevel von 0,05 und alle 95% Konfidenzintervalle wurden bestimmt auf der Basis des Unterschieds von Exenatid minus Insulin glargin. Für Nebenwirkungen und ähnliche kategorielle Resultate wurde der *Fisher exact test* zum Vergleich der Behandlungen verwendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	**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) Randomisierung, n = 551 b) Intervention • Exenatid, n = 282 • Insulin glargin, n = 267 c) Analyse • Exenatid, n = 228 • Insulin glargin, n = 242
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Exenatid (n = 54) • Unerwünschte Ereignisse (n = 27) • Protokollverletzung (n = 10) • Arztentscheidung (n = 1) • Patientenentscheidung (n = 7) • *Lost to follow up* (n = 5) • Verlust der Glukosekontrolle (n = 4) Insulin glargin (n = 25) • Unerwünschte Ereignisse (n = 2) • Protokollverletzung (n = 11) • Arztentscheidung (n = 2) • Patientenentscheidung (n = 3) • *Lost to follow up* (n = 7) • Verlust der Glukosekontrolle (n = 0)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

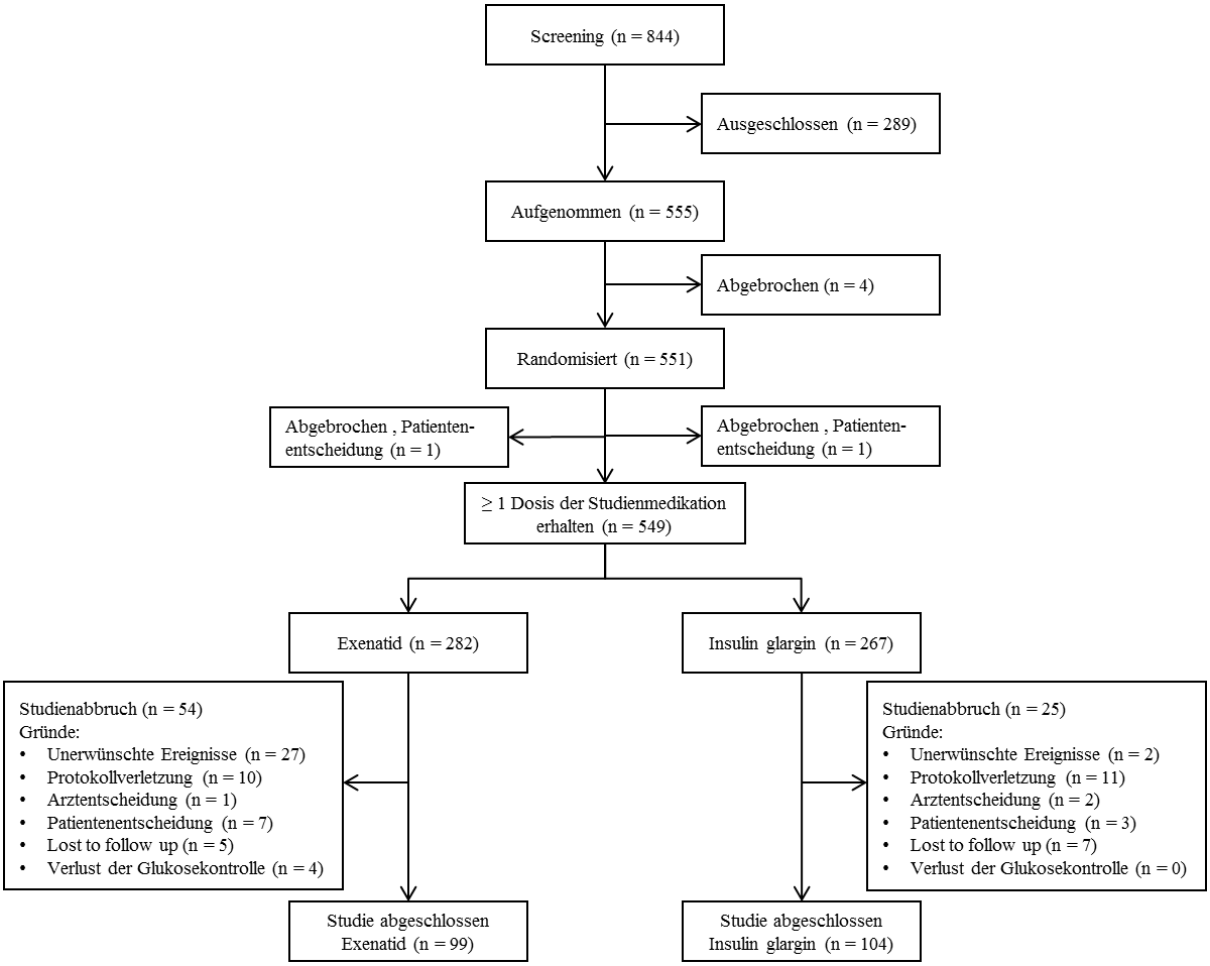

Abbildung 4-44: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Heine *et al.*, 2005

Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Riddle *et al.*, 2003

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und des assozierten Hypoglykämienrisikos von Insulin glargin und humanem NPH Insulin als zusätzliche zur oralen Therapie des Typ-2-Diabetes zur Erreichung von 7 % HbA1c.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, *open-label*, parallele Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien:* Erwachsene Patienten mit Diabetes für ≥ 2 Jahre und behandelt mit einer stabilen Dosis von einem oder zwei oralen antihyperglykämischen Arzneimitteln (Sulfonylharnstoff, Metformin, Pioglitazon oder Rosiglitazon) für ≥ 3 Monate und: • BMI 26 – 40 kg/m^2, • HbA1c von 7,5 % – 10,0 %, • FPG ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/), • • stabilem Körpergewicht (≤ 10 % Variation für ≥ 3 Monate vor dem Screeningzeit¬punkt), *Ausschlusskriterien:* Patienten mit: • vorheriger Anwendung von Insulin ausgenommen im Falle Gestationsdiabetes oder für eine Anwendung < 1 Woche, • bestehende Therapie mit α-Glukosidasehemmern oder schnellwirksamen insulinotropen Arneimitteln, • Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit Effekten auf die glykämische Kontrolle (inklusive systemischer Glukokortikoide, nichtselektiven β-Blocker oder gewichtsreuzierende Arzneimittel), • in Vergangenheit erlebter Ketoazidose oder selbstberichteter Unfähigkeit Hypoglykämien wahrzunehmen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Serumalaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase mehr als 2-fach erhöht über der oberen Grenze des Normalwerts oder Serumkreatinin (≥ 1,5 mg/dl für Männer, ≥ 1,4 mg/dl für Frauen), • Vergangenheit von Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Unfähigkeit zur informierten Einwilligungserklärung, • einer Teilnahme an einer Arzneimittelstudie, chirurgischen oder pharmazeutischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screeningzeitpunkt. • Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer Aufnahme von Typ-1-Diabetikern mit einem späten Auftreten der Erkrankung wurden Kandidaten mit einem positiven Test auf anti-GAD-Antikörper (Northwest Clinical Research, Seattle, WA) oder mit Nüchternplasma-C-Peptid ≤ 0,25 pmol/ml (Clinical Reference Laboratory, Lenexa, KS) ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 80 Studienzentren, USA und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppen:* • Insulin glargin und OADs • NPH Insulin und OADs Initialdosis beider Insuline war 10 IU/Tag und wurde wöchentlich in Abhängigkeit des FPG auftitriert
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	*Primär:* • Anteil an Patienten die einen HbA1c ≤ 7,0 % erreichen ohne einen einzigen Anhaltspunkt einer symptomatischen nächtlichen Hypoglykämie bestätigt durch einen Plasmaglukosewert ≤ 72 mg/dl (4 mmol/l) und / oder schwerer Hypoglykämie (nach prädefinierten Charakteristika). *Sekundär:* • HbA1c Veränderung von Baseline, • FPG, • Körpergewicht, • Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 7 % oder FPG ≤ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) unahängig vom Auftreten von Hypoglykämien,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Variabiltät zwischen 7-Punkte-Nüchternglukosemessungen und der Gesamtrate von symptomatischen Hypoglykämien (sowohl unbestätigt, bestätigt und schwer) jedes Patienten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bestimmt zum Nachweis eines 10 % Behandlungseffektes mit einer Power von 85 % und einem $\alpha = 5$ %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eine Randomisierungssequenz wurde generiert durch Quintiles (Kansas City, MO) anhand derer fortlaufende Nummern randomisierten Behandlungscodes zugeordnet wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1 Randomisierung in jedem Studienzentrum
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	Die Randoisierung erfolgte in der Reihenfolge, wie die Patienten in die Studie aufgenommen wurden unter Anwendung eines zentralen Telefonsystems.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Eine Randomisierungssequenz wurde generiert durch Quintiles (Kansas City, MO).
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?	Das Studiendesign war *open-label*. Genaue Angaben zu Verblindung werden in der Publikation nicht gemacht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die *intent-to-treat* (ITT) Population beinhaltete alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die letzte Messung vor einem Studienabbruch oder der Beendung des Protokolls wurde als Messung zum Endpunkt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		angenommen (*last observation carried forward*). Für alle nach Studienzentren stratifizierten Analysen, wurden Patienten unabhängig von ihrer Behandlungs-identifikation anhand der geographischen Lage zusammengefasst, wenn sie aus Studienzentren mit weniger als 24 Patienten stammten. Unterschiede zwischen den Behandlungen bezüglich des Anteils Patienten mit erreichtem primären Endpunkt, oder anderen HbA1c- oder FPG-Zielwerte, oder erlebten Hypoglykämien wurden ausgewertet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den gepoolten Studienzentren. Für die kontinuierlichen Variablen wurde die Veränderung von Baseline ausgewertet mittels ANCOVA mit Behandlung und gepoolte Studienzentren als *fixed effects* und dem korrespondierenden Baselinewert als Kovariate. Alle statistischen Tests waren zweiseitig und die Resultate wwurden als Mittelwerte mit Standardfehler dargestellt außer wenn anders deklariert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	**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) Randomisierung, n = 764 b) Intervention • NPH Insulin, n = 389 • Insulin glargin, n = 367 c) Analyse • NPH Insulin, n = 389 • Insulin glargin, n = 367
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	NPH Insulin (n = 32, 8,2 %) • Patientenentscheidung (n = 3) • Entscheidung Untersucher, schlechte Adhärenz, geringe Wirksamkeit (n = 14) • Hypoglykämie (n = 3) • Unerwünschte Ereignisse ohne Hypoglykämie (n = 4) • Protokollverletzung, *Lost to follow up* und Andere (n = 6) Insulin glargin (n = 33, 9,0 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patientenentscheidung (n = 15) • Entscheidung Untersucher, schlechte Adhärenz, geringe Wirksamkeit (n = 3) • Hypoglykämie (n = 1) • Unerwünschte Ereignisse ohne Hypoglykämie (n = 6) • Protokollverletzung, *Lost to follow up* und Andere (n = 6)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

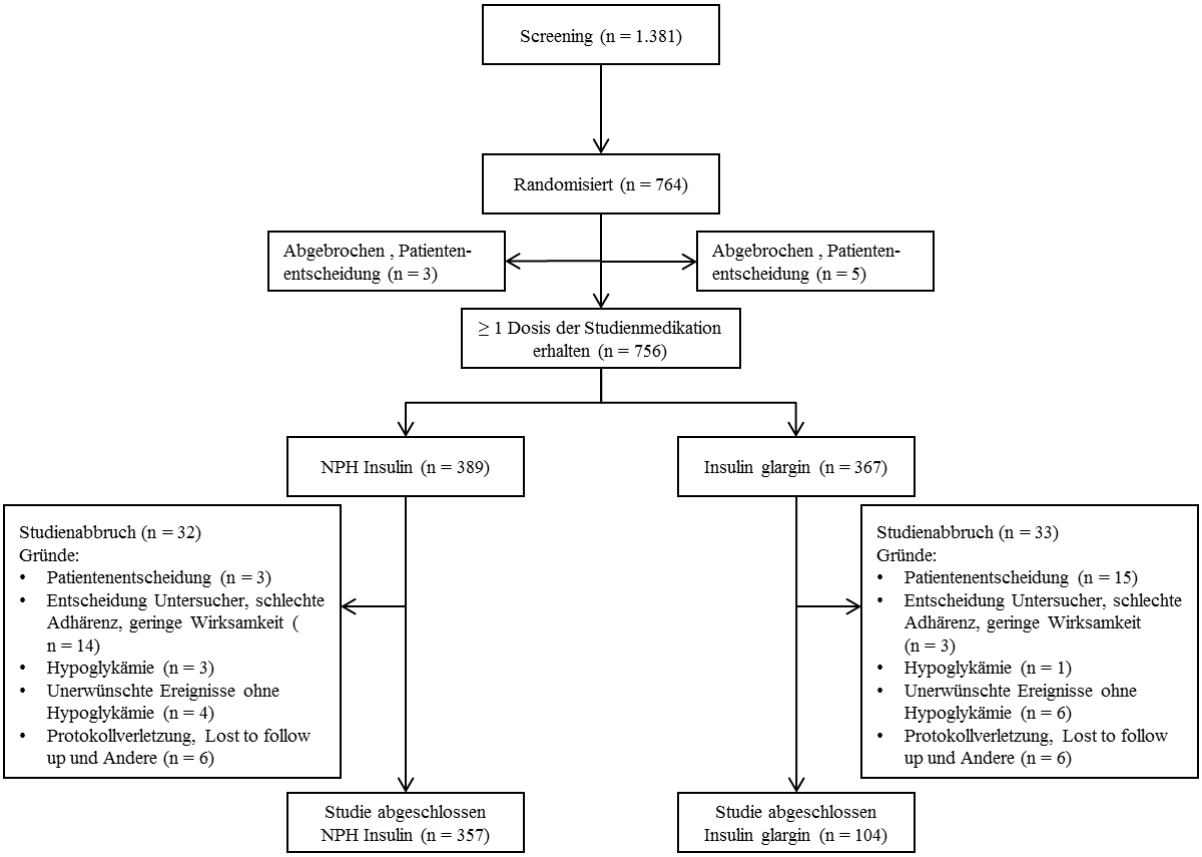

Abbildung 4-45: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Riddle *et al.*, 2003

Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robbins *et al.*, 2007

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die folgende Hypothese zu testen: Behandlung mit vorgemischtem Insulinanalog mit 50/50 Basal + Bolus-Insulin, verabreicht vor jeder Mahlzeit würde eine niedrigere allgemeine und Essenszeit glykämische Kontrolle als einmal am Tag Basalinsulinanalog (beide plus Metformin) in Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus erzielen.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, *open-label, parallel-group* Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien*: Männer und Frauen (35-75 Jahre alt) mit Typ-2 Diabetes mellitus (nach WHO Klassifizierung) mit: • HbA1c of 6.5% to 11.0%, • Klinisch akzeptables Level an LDL-Niedrigen Dichte-Lipoprotein-Cholesterin • Gegenwärtiger Gebrauch von Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff mit einer stabilen Dosis von 0 bis 2 täglichen Insulininjektionen während der letzten 3 Monate *Ausschlusskriterien*: Patienten, die: • eine kontinuierliche SC Insulininfusion erhielten • >3 Insulininjrktionen am Tag erhielten • Eine Insulindosis von <2.0 U7kg täglich erhielten • Einen Wechsel des Typs hatten • Lipidveränderungsmedikation erhielten • Thiazolidinedione >3 Monate vor der Studie erhielten • Triglyceridelevek >4.5 mmol/L,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• serum creatinine >134 tlmol/L (Männer) oder >109 tlmol/L (Frauen), • klinische Anzeichen für Lebererkrankungen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	38 Studienorte in Australien, Griechenland, Indien, Niederlande, Polen, Puerto Rico und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppe: LM50/50 in Insulin-Pens TID vor dem Essen plus Metformin BID *(LM50/50* + Met Gruppe) Kontrollgruppe: Basalinsulin Glargin in Fläschchen und Spritzen oder Insulin-Pen GD zur Schlafenszeit plus Metformin BID (G + Met Gruppe).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	*Primäre*: • HbA1c *Sekundäre*: • 7-Punkte-Blutglukosetagesprofil, • BG (SMBG) Profile (Vor dem Frühstück, Mittagessen und Abendessen und 3 Uhr morgens) • Insulindosis (gesamte Einheit und Einheit pro Kg Körpergewicht) • Körpergewicht
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bestimmt bei einer angenommenen Studienabbruchrate von 15 % nach der Randomisierung und für 80 % Power. Die Nichtunterlegenheitsgrenze für den Unterschied der Behandlungen wurde definiert als 0,4 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	*Interactive telephone system*
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine stratifizierte Randomisierung durch ein zentrales *interactive telephone system*
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	k.A.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
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?	Das Studiendesign war *open-label*. Genaue Angaben zu Verblindung werden in der Publikation nicht gemacht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k.A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kontinuierliche Daten wurden mit dem Mittelwert (SD) zusammengefasst, und kategorische Daten mit den Inzidenzraten und Anzahl. In den Graphen wurde HbA1c als Mittelwert (SEM) und SMBG Profile als Mittelwert (95% CI) wiedergegeben. Der M-Wert, ein Ausdruck für Glykämie Mittelwert und der Effekt von Glukose Schwankungen, wurde von SMBG Profilen berechnet. Analysen wurden an Patienten durchgeführt, die ≥ 1 Dosis des Studienmedikaments erhielten (*intent-to-treat population*). Kategorische Daten wurden mit einem Chi-Quadrat Test analysiert. Hypoglykämie Inzidenz und HbA1c Ziele wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Mittelwertsdaten wurden mit einem Typ III *sum of squares ANCOVA*, mit Behandlung und Land als fixe Effekte und Baseline Wert als Kovariate, analysiert. Eine LOCF Analyse wurde mit Anpassung der fehlenden Werte für Variable, die mindestens zweimal gemessen wurden, durchgeführt. Ein 5% Level wurde bei einem 2-seitigen Test als statistisch signifikant angesehen. Analysen wurden mit der SAS Version 8 Software(SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	**Resultate**	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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) Randomisierung, n = 317 b) Intervention • LM50/50 + Met, n = 158 • G + Met, n = 159 c) Analyse • LM50/50 + Met, n = 157 • G + Met, n = 158
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	LM50/50 + Met (n = 15) • Unerwünschte Ereignisse (n = 5) • Protokollverletzung (n = 3) • Patientenentscheidung (n = 5) • *Lost to follow up* (n = 2) G + Met (n = 22) • Unerwünschte Ereignisse (n = 1) • Protokollverletzung (n = 5) • Fehlende Wirksamkeit (n=8) • Patientenentscheidung (n = 4) • *Lost to follow up* (n = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Eine 6 (±2)-wöchige Einführungsperiode gab den Patienten, die Insulin-naiv waren Zeit sich an Insulininjektionen und Dosis anzupassen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

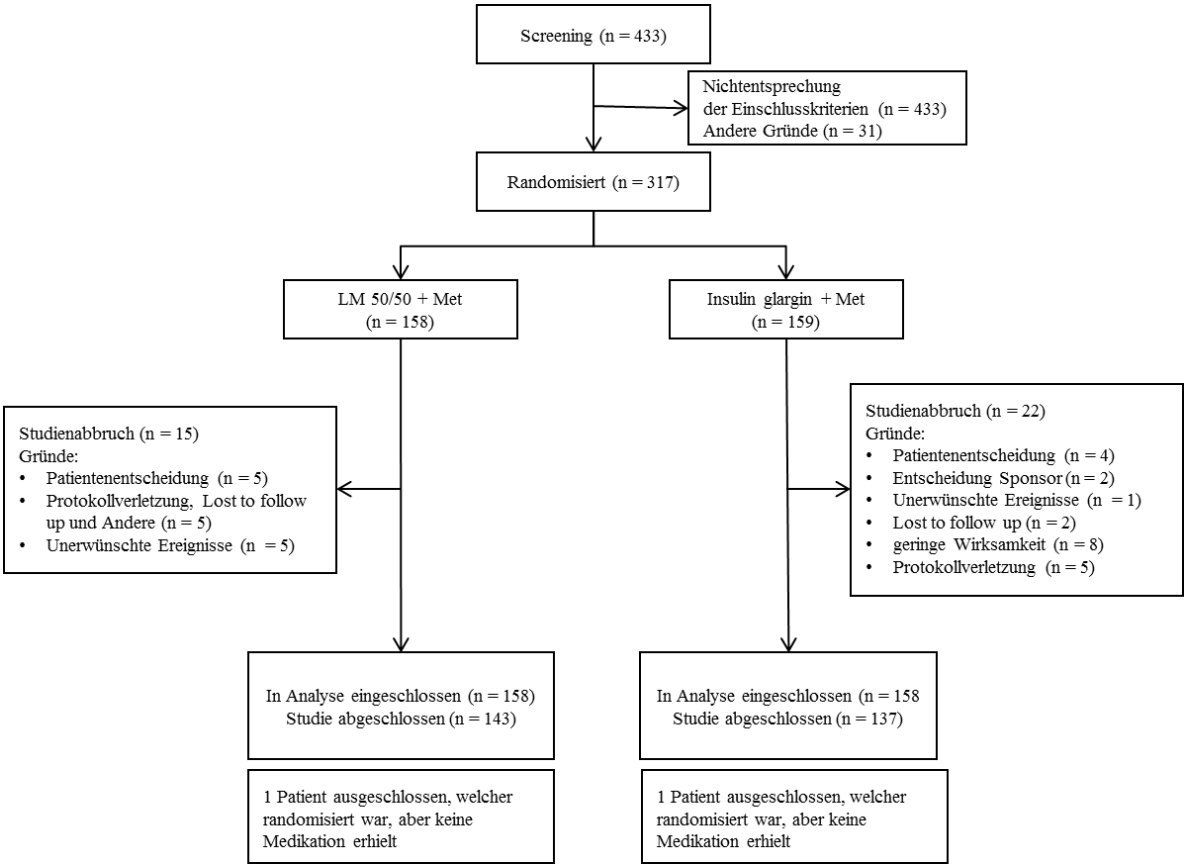

Abbildung 4-46: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Robbins *et al.*, 2007

Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ligthelm *et al*., 2011

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von biphasic Insulin Aspart 70/30 (BIAsp 30) mit Insulin (glargin) bei Typ-2-Diabetes mellitus Patienten, die eine glykämische Kontrolle unter basalem Insulin und oralen antidiabetischen Medikamenten nicht aufrechterhalten können.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, *open-label*, *parallel-group* Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien*: Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 (seit mind. 1 Jahr), wenn: • HbA1c ≥ 8.0% • BMI ≤45 kg/m2 • Sie mit Insulin glargin einmal am Tag oder NPH einmal am Tag oder zweimal am Tag seit mind. 3 Monaten zusätzlich zu 1000mg Metformin mit oder ohne anderen OADs behandelt wurden. *Ausschlusskriterien*: • Patienten die an Nieren- oder Herzerkrankungen leiden • Schwangere oder stillende Frauen • Patienten mit Allergien zu einer der Studienprodukte • Patienten die nicht in der Lage waren ihren Blutzuckerspiegel zu kontrollieren
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Patienten wurden an 79 Studienorten in den USA und Puerto Rico rekrutiert
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppe*: Patienten bekamen zweimal am Tag BIAsp30 (vor dem Frühstück und Abendbrot) + Metformin *Kontrollgruppe*: Patienten bekamen einmal am Tag Insulin glargin (Schlafenszeit oder vor dem Frühstück) + Metformin + Secretagogues für 24 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	*Primär*: • Reduktion in HbA1c nach 24 Wochen *Sekundär*: • Finaler HbA1c Werte • % der Patienten, die HbA1c ≤6.5 und <7.0% • FPG • 8-Punkt SMBG Profil • Inzident und Häufigkeit von Hypoglykämie (schwerwiegende, leichte, und nächtliche) • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen • Gewichtsveränderung • Insulin Dosis • Therapiezufriedenheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	k.A.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS (telephone interactive voice response system)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A.
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	Die Randomisierung erfolgte zentral über IVRS (*telephone interactive voice-response system*).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
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	Das Studiendesign war *open-label*. Genaue Angaben zu Verblindung werden in der Publikation nicht gemacht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k.A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt wurde mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) für die Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungen (mit entsprechendem 95% CI und P Wert nach Behandlungsgruppe) berechnet. Deskriptive Statistiken (Anzahl der Patienten, beobachteter Mittelwert, standard Abweichung [SD], Median, Minimum und Maximum) werden nach Behandlungsgruppe angegeben. *Last Observation carried forward* wurde angewendet. Die Behandlungsunterschiede wurden *vom least square mean* mit dem ANCOVA Modell berechnet. Hierbei waren die Änderung von Baseline in HbA1c bei jedem post-baseline Besuch die abhängige Variable, Baseline HbA1c Wert die Kovariate und Behandlung der fixe Effekt. Die Anzahl der therapiebedingten hypoglykämischen Episoden (schwerwiegend, leicht und nächtlich) wurden mit dem Poisson Regressionsmodell analysiert. Die Anzahl der hypoglykämischen Episoden pro Patientenjahr wurde berechnet und das Verhältnis zwischen BIAsp30 Gruppe und Insulin glargin Gruppe wurde eingeschätzt. Alle therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Wirksamkeits-Endpunkte sowie Gewicht, unerwünschte Ereignisse und hyperglykämische Ereignisse wurden ebenfalls analysiert für Patienten, die nach HbA1c bei Baseline: <8.5% oder ≥8.5% stratifiziert wurden, weil angenommen wurde, dass Patienten mit höherer Baseline HbA1c eine größere Verbesserung in Glykämie aufzeigen, als Patienten mit niedrigem Basline HbA1c.
-	**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,	a) Randomisierung, n = 551 b) Intervention

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	• BIAsp30 + Metformin, n = 137 • Glargin + Metformin (+Secretagogues), n = 143 c) Analyse • BIAsp30 + Metformin, n = 118 • Glargin + Metformin (+Secretagogues), n = 111
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	BIAsp30 + Metformin (n = 19) • Unerwünschte Ereignisse (n = 2) • Ineffektive Behandlung (n = 2) • Nichteinhaltung des Protokolls (n = 4) • Patientenentscheidung (n = 7) • Other (n = 11) Glargin + Metformin (+Secretagogues), (n = 32) • Unerwünschte Ereignisse (n = 3) • Ineffektive Behandlung (n = 0) • Nichteinhaltung des Protokolls (n = 10) • Other (n = 19)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patienten wurden zwischen Januar 2005 und November 2006 rekrutiert
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k.A.
a: nach CONSORT 2010.		

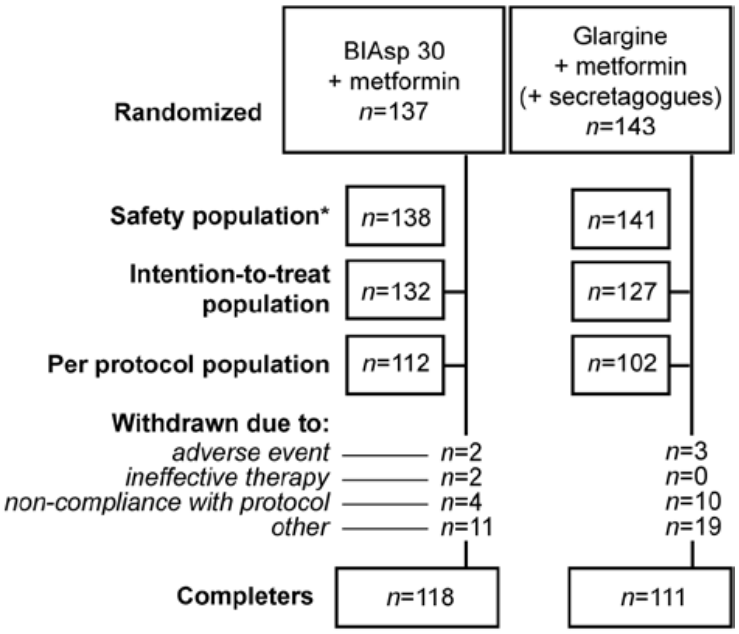

Abbildung 4-47: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Ligthelm *et al.*, 2011

Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rosenstock *et al.*, 2008

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war es, zwei analoge Insulintherapien (prandial vorgemischte Therapie [PPT] versus Basal/Bolus Therapie [BBT]) in Typ-2 Diabetes mellitus Patienten, zuvor mit Insulin glargin (≥30 Einheiten/Tag) plus orale Wirkstoffe, zu vergleichen. Das Ziel hierbei war es die Nichtüberlegenheit von PPT über BBT zu zeigen.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrische, *open-label*, Nicht-Unterlegenheitsstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien*: Männer und Frauen(30–75 Jahre), mit Typ-2 Diabetes mellitus (World Health Organization Klassifikation) und unzureichender glykämischer Kontrolle (A1C ≥7.5 und ≤12%), die Insulin glargin für mind. 90 Tage (≥30 Einheiten/Tag) in Kombination mit OHAs als Monotherapie, Doppeltherapie oder Dreifachtherapie (Sulfonylharnstoff, Gliniden, Metformin oder Thiazolidinedione) einnahmen. *Ausschlusskriterien*: Patienten, die eine Vorgeschichte von der Einnahme von vorgeschriebenen Bolus-Insulin haben, oder mehr als eine Episode von schwerer Hypoglykämie innerhalbe der vorgängigen 6 Monate erlitten. Und Patienten mit: • BMI >45 kg/m2, • Excessiver Insulinresistenz (total day insulin [TDI] Dosis >2.0 Einheiten/kg). • kongestivem Herzversagen mit pharmakologischer Behandlung • Stadium III oder IV gemäß New York Heart Association Klassifikation • Vorgeschichte von Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin ≥1.5 mg/dl bei Männern und ≥1.2 mg/dl bei Frauen), • Lebererkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der	58 Zentren in den USA und Puerto Rico

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Eine Patientengruppe wurde der Gruppe PPT (Lispro mix 50/50: 50% Insulin lispro Protamin Suspension und 50% Lispro; *n* = 187) t.i.d. mit Mahlzeiten zugeordnet. Die andere wurde der Gruppe BBT (glargine zur Schlafenszeit plus Bolus-Lispro; *n* =187) zugeordnet.
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	*Pimär*: • Änderung in A1C *Sekundär*: • Inzidenz der selbstberichteten hypoglykämischen Episoden • Vergleich der SMPG Werte von 8-Punkte Profilen • Insulindosierungen • Körpergewicht
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Größe der Stichprobe für die primäre Analyse wurde mit einem einseitigen T-Test für Nichtunterlegenheit mit einem 5% Signifikanzlevel berechnet. Eine SD von 1% für A1C Änderung wurde angenommen. 150 Patienten pro Gruppe gaben 80% Power um das Nichtunterlegenheits- Kriterium von 0.3% A1C Unterschied zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	*interactive telephone system*
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung war 1:1:1:1 mit einer Geschlechterstratifikation.
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	k.A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte	k.A.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Das Studiendesign war *open-label*. Genaue Angaben zu Verblindung werden in der Publikation nicht gemacht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k.A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	*Primäre Endpunkte:* wurden mit dem ANCOVA Modell, mit Behandlung, Dosierungsalgorithmus, Geschlecht und Baseline A1C als fixe Effekte, analysiert. Nichtunterlegenheit würde gefordert werden, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 90% CI für den Unterschied in der Änderung von Baseline A1C nicht -0.3% übersteigt. *Sekundäre Endpunkte* (SMPG, TDI- Dosis, und Änderung des Körpergewichts) mit ANCOVA, mit Behandlung, Dosierungsalgorithmus, Geschlecht und Baseline A1C als fixe Effekte, analysiert. Prozentsatz der Patienten, die A1C Ziele (<7.5, <7.0, ≤6.5, und ≤6.0%) erreichen wurden mit dem exakten Fisher-Test analysier. Im Gegensatz zu der Analyse der primären Endpunkte, wurden Sicherheitsbewertungen auf die gesamte randomisierte Population basiert. Der Anteil an Patienten in jeder Gruppe, die von mind. ein hypoglykämisches Ereignis oder einem schwerwiegendem hypoglykämischen Ereignis berichten, wurden mit dem exakten Fisher-Test verglichen. Schwerwiegende Hypoglykämische Häufigkeit wurde mit ANCOVA, mit Behandlung, Dosierungsalgorithmus, Geschlecht und Baseline A1C als fixe Effekte, analysiert. Kategorische Sicherheitsvariablen wurden anhand eines exakten Fisher-Tests zwischen den Gruppen verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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) Randomisierung, n = 374 b) Intervention • PPT, n = 187 • BBT, n = 187 c) Analyse • PPT, n = 158 • BBT, n = 158

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	PPT (n = 158)
		• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (n = 1)
		• Protokollverletzung (n = 4)
		• Arztentscheidung (n = 8)
		  ○ Non-compliance (n = 8)
		• Patientenentscheidung (n = 7)
		• *Lost to follow up* (n = 3)
		• Geringe Wirksamkeit (n = 6)
		
		BBT (n = 158)
		• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (n = 1)
		• Protokollverletzung (n = 3)
		• Arztentscheidung (n = 3)
		  ○ Non-compliance (n = 1)
		  ○ Kontraindikation zu OHA (n = 1)
		  ○ Unerwünschte Ereignisse (n = 1)
		• Patientenentscheidung (n = 15)
		• *Lost to follow up* (n = 6)
		• Geringe Wirksamkeit (n = 1)

14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

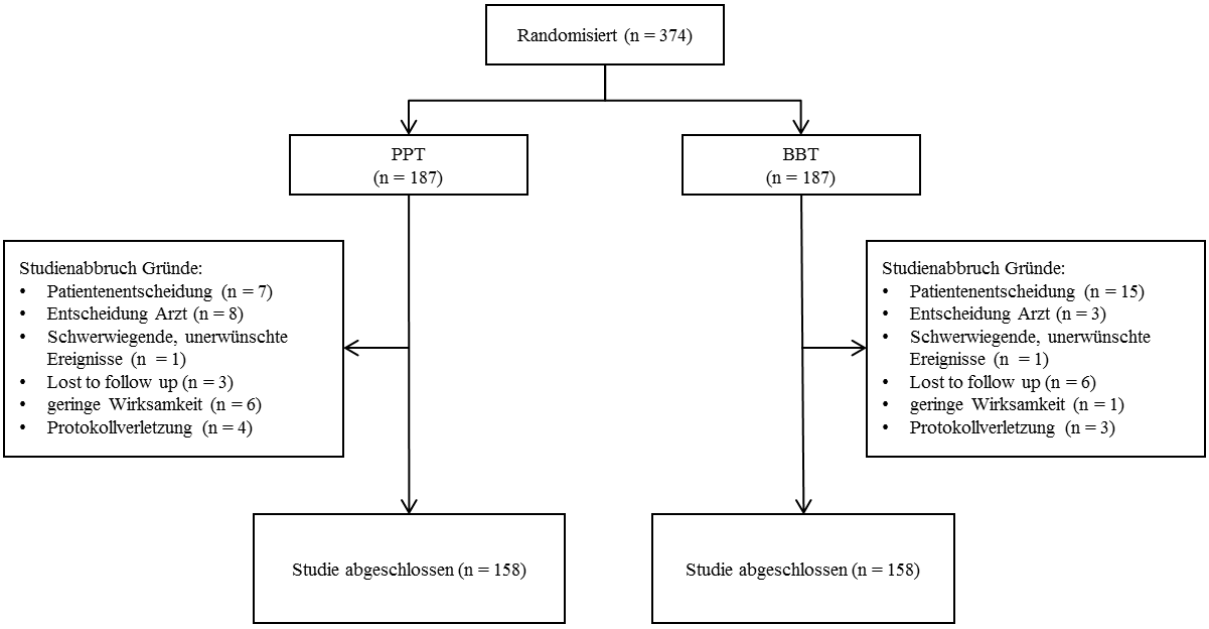

Abbildung 4-48: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Rosenstock *et al.*, 2008

Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fritsche *et al.*, 2010

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit eines verstärkten Insulinregimes unter dem Einsatz von Insulin Glargin einmal am Tag und Insulin Glulisine (Basis-Bolus) vor dem Essen, mit einer konventionellen Therapie von vorgemischtem Insulin zwei Mal am Tag.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, *open-label* Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Einschlusskriterien*: Patienten (18–75 Jahre alt) mit Typ-2 Diabetes Mellitus seit ≥5 Jahren, die zweimal täglich mit einer stabilen (keine Behandlungsveränderung und <30% Veränderung der Dosis) vorgemischten Insulininjektion (NPH/RI, oder NPH plus Lispro oder Aspart- im Verhältnis 70/30 oder 75/25) mit oder ohne Metformin für mehr als 3 Monate vor dem Screening behandelt wurden. Und: • HbA1c 7.5–11.0% vor Screening und Randomisierung *Ausschlusskriterien*: • BMI >38 kg/m2; • ≥2 schwere Episoden von Hypoglykämie innerhalb der letzten 3 Monate • Jede Art von Krankenhausaufenthalt aufgrund schlechter Diabetes Kontrolle ≤3 Monate vor Randomisierung • Leber- und Nierenfunktionsschäden • Aktive proliferative diabetische Retinopathie in den 6 Monaten vor Screening • Schwangere oder stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 66 Standorte in Europa (siehe Hintergrund Information) und Australien
5	Interventionen	Jeder Teilnehmer, der zuvor NPH/RI 70/30

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	oder 75/25 erhielt führte entweder die Therapie weiter oder wechselte zu NPH/RI 70/30. Teilnehmer dir zuvor NPH und entweder Lispor oder Aspart nahmen wechselten zu NPH/aspart 70/30 Bei Baseline, wurden Teilnehmer mit HbA1c 7.5–11.0% zu einer Kombinationstherapie von einmal täglich Glargin am Abend und Glulisin 0-15 Min vor dem Essen randomisiert oder fuhren mit zwei-mal täglich vorgemischtes Insulin vor dem Frühstück und Abendessen fort. Teilnehmer, die zuvor Metformin nahmen, behielten diese Therapie während der gesamten Studie bei.
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	*Primär*: • Änderung in HbA1c *Sekundär*: • Anzahl der Personen die HbA1c ≤7.0% erreichen • Baseline-Endpunkt Änderung in Fasten • Tages und ppBG Konzentrationen • Durchschnittliche Insulindosis • Gewichtsveränderung • Hypoglykämie Rate
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden 120 Teilnehmer in jeder Gruppe benötigt um eine Teststärke von 80% zu erreichen und somit eine absolute Differenz von 0.4% HbA1c Reduktion zwischen den Behandlungsgruppen zu ermitteln (standard Abweichung 1,1%, zwei-seitiges α = 0.05 und β = 0.2)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	*electronic case record program*
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1 Randomisierung (electronic case record program) auf die zwei Behandlungsgruppen, stratifiziert nach Studienzentren und Metformin Mitbehandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	k.A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
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?	Das Studiendesign war *open-label*. Genaue Angaben zu Verblindung werden in der Publikation nicht gemacht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k.A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	*Primäre*: Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Behandlunsgruppe, Land und Baseline Metformin als festgelegte Faktoren und Baseline HbA1c als Kovariate, wurde angewendet um die Veränderungen in HbA1c zu vergleichen. Ein zwei-seitiger 95% Konfidenzintervall (CI) wurde von den adjustierten durchschnittlichen Veränderungen in HbA1c zwischen Behandlungsgrippen abgeleitet. Überlegenheit der intensive Glargine-Glulisin Therapie vs. konventioneller Therapie mit vorgemischten Insulin wurde demonstriert, wenn obere und untere CI Grenzen negative waren. Die Analyse des primären Endpunktes wurde mit einer modifizierten *intention-to-treat* Population, die Teilnehmer beinhalten, die Baseline hatten und mindestens ein HbA1c Messung während der Behandlungsphase, durchgeführt (Abbildung X). *Sekundäre*: Sekundäre Endpunkte wurden mit dem ANCOVA Modell untersucht. Kategorische Variablen wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Test zwischen den Gruppen verglichen. Diese wurde kontrolliert nach Land und Baseline-Metformin. Die Analyse der Anzahl der Teilnehmer die mit einer Hypoglykämie und die Anzahl der Episoden wurde mit einem Cochran-Mantel Haenszel Test

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		an der Sicherheitspopulation durchgeführt. Sekundäre Wirksamkeitsanalysen wurden mit einer *intention-to-treat* Population durchgeführt und beinhalteten alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis Studien-Insulin erhielten und Baseline sowie mindestens eine primäre oder sekundäre Maßnahme zur Wirksamkeit hatten. Teilnehmer in der Sicherheitspopulation erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	**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) Randomisierung, n = 310 b) Intervention • Insulin glargin und Insulin glulisin, n = 153 • Vorgemischtes Insulin, n = 157 c) Analyse • Insulin glargin und Insulin glulisin, n = 128 • Vorgemischtes Insulin, n = 129
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insulin glargin und Insulin glulisin (n = 25) • Fehlende HbA1c Werte (n = 2) • Unterbrechung der Insulinbehandlung für >20 Tage (n = 6) • Insulin anders als randomisiert (n = 3) • Falsches Probedatum für HbA1c Wert (n = 8) • Falsche Dauer der Insulinbehandlung (n = 9) • Metformin Stratifikationsfehler (n = 1) • Weitere Gründe (n = 12) Vorgemischtes Insulin (n = 28) • Fehlende HbA1c Werte (n = 1) • Nicht 18-75 Jahre alt • Keine Insulineinnahme während der Qualifikationsphase (n = 1) • Falsches Probedatum für HbA1c Wert (n = 7) • Falsche Dauer der Insulinbehandlung (n = 6) • Metformin Stratifikationsfehler (n = 2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Weitere Gründe (n = 15)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie beinhaltete eine 8-wöchige Einlaufphase und eine 52-wöchige Behandlungsphase
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

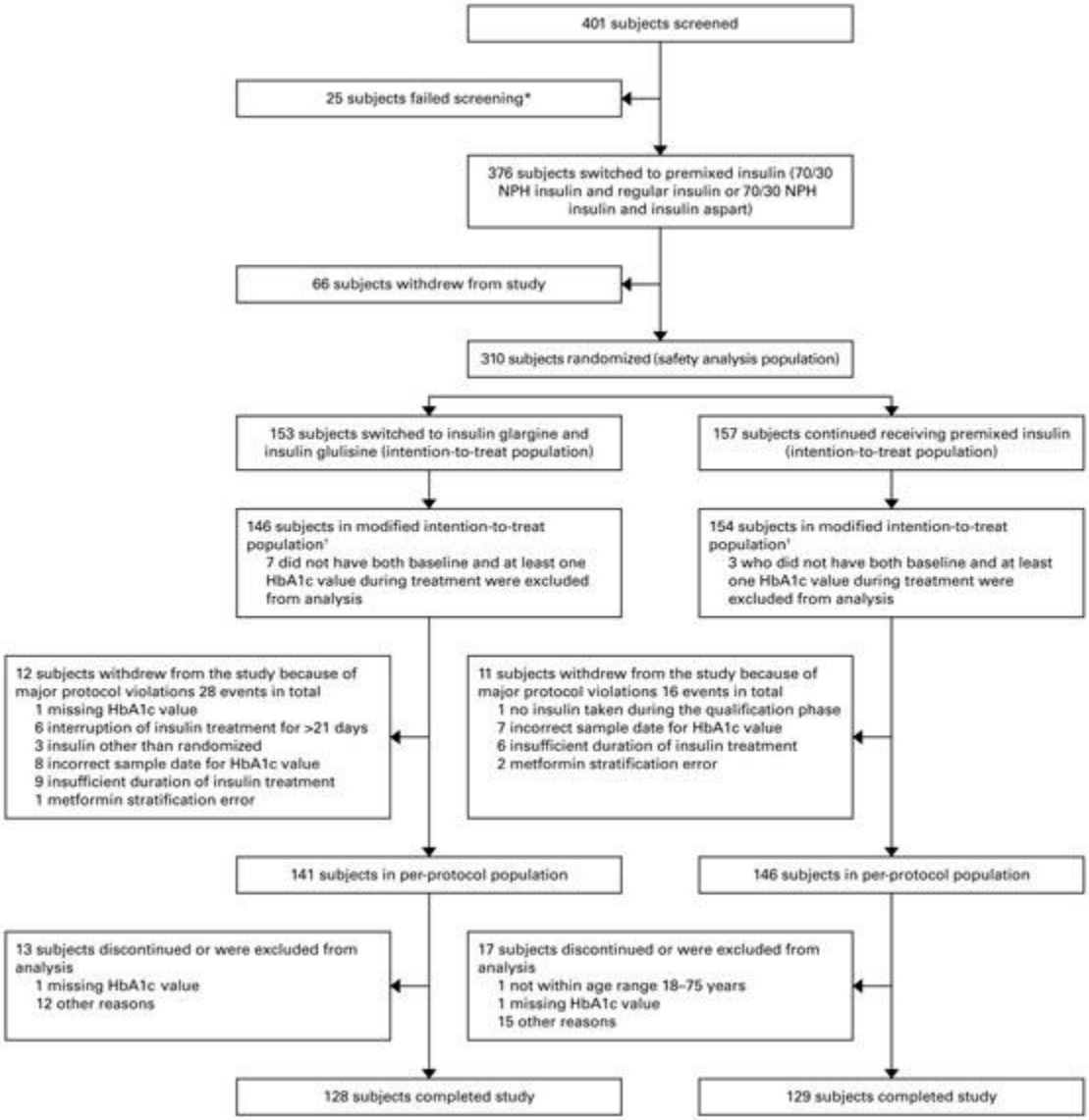

Abbildung 4-49: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie Fritsche *et al.*, 2010

Tabelle 4-226 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Studien des pU zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens

Tabelle 4-227 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-X (NCT00707031)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Studie: GetGoal-L (NCT00715624)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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 STUDY NUMBER: EFC6019 (GETGOAL-X)	GetGoal-X (NCT00707031)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Im CSR steht dazu: „ A randomized […] study“

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:

Im CSR steht dazu: „ Treatment numbers were allocated […] according to a predefined randomization list. […]“

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:

Im CSR steht dazu:
„ Treatment numbers were allocated using an interactive voice response system (IVRS) by S-CLINICA […]"

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

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

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

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

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

Im CSR steht dazu:
„This was a randomized, open-label, [...] study with … […]"

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

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

Im CSR steht dazu:
„This was a randomized, open-label, [...] study with … […]"

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

Es wurden die Ergebnisse der mITT-Gesamtpopulation dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig von der statistischen Signifikanz der Ergebnisse. Analyse und Darstellung der Ergebnisse wurden, wie im

Protokoll beschrieben, durchgeführt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

Der Patientenfluss wurde transparent dargestellt. Begleitbehandlungen in den Gruppen sind dargestellt und vergleichbar.

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: HbA_{1C}

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

   Im CSR steht dazu:
   „This was a randomized, open-label, [...] study with … […]"

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

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of open-label investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for

HbA1c were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint."

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

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

---

Im CSR steht dazu:
„This was a randomized, open-label, [...] study with … […]"

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of open-label investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint."

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

5. 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

Im CSR steht dazu:
„This was a randomized, open-label, [...] study with … […]"

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of open-label investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtmortalität

9. 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

Im CSR steht dazu:
„This was a randomized, open-label, [...] study with … […]"

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of open-label investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

13. 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

Im CSR steht dazu:
„This was a randomized, open-label, [...] study with … […]"

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of open-label investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-228 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EFC10780 (NCT00976937)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Studie: EFC10780

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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	EFC10780

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Im CSR steht dazu: „ A randomized […] study“

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:

Im CSR steht dazu: „ Treatment numbers were allocated […] according to a predefined randomization list. […]“

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:

Im CSR steht dazu:
„ Treatment numbers were allocated using an interactive voice response system (IVRS), managed by ClinPhone […]"

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

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

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

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

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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to treatment group (the investigational product and corresponding placebo of both lixisenatide and sitagliptin were indistinguishable) […]"

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene

Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

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

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

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

Im CSR steht dazu: „ The study was double blind with regard to treatment group (the investigational product and corresponding placebo of both lixisenatide and sitagliptin were indistinguishable) […] Investigators did not have access to the randomization (treatment) codes except under exceptional circumstances when knowledge of the investigational product was essential for treating the patient.”

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

Es wurden die Ergebnisse der mITT-Gesamtpopulation dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig von der statistischen Signifikanz der

Ergebnisse. Analyse und Darstellung der Ergebnisse wurden, wie im Protokoll beschrieben, durchgeführt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

Der Patientenfluss wurde transparent dargestellt. Begleitbehandlungen in den Gruppen sind dargestellt und vergleichbar.

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: HbA_{1C}

5. 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

---

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to treatment group (the investigational product and corresponding placebo of both lixisenatide and sitagliptin were indistinguishable) […]"

---

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

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

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

17. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to treatment group (the investigational product and corresponding placebo of both lixisenatide and sitagliptin were indistinguishable) […]"

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to treatment group (the investigational product and corresponding placebo of both lixisenatide and sitagliptin were indistinguishable) […]"

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtmortalität

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

   Im CSR steht dazu:
   „ The study was double blind with regard to treatment group (the investigational product and corresponding placebo of both lixisenatide and sitagliptin were indistinguishable) […]"

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

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered."

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to treatment group (the investigational product and corresponding placebo of both lixisenatide and sitagliptin were indistinguishable) […]"

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

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

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-229 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-S (NCT00713830)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Studie: GetGoal-S (NCT00713830)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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 STUDY NUMBER: EFC6015 (GETGOAL-S)	GetGoal-S (NCT00713830)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Im CSR steht dazu: „ A randomized […] study“

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:

Im CSR steht dazu: „ Treatment numbers were allocated […] according to a predefined randomization list. […]“

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:

Im CSR steht dazu:
„ Treatment numbers were allocated using an interactive voice response system (IVRS) by S-CLINICA […]"

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

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

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

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

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

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

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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

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

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

Im CSR steht dazu: „ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […] Investigators did not have access to the randomization (treatment) codes except under exceptional circumstances when knowledge of the investigational product was essential for treating the patient.”

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

Es wurden die Ergebnisse der mITT-Gesamtpopulation dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig von der statistischen Signifikanz der Ergebnisse. Analyse und Darstellung der Ergebnisse wurden, wie im Protokoll beschrieben, durchgeführt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

Der Patientenfluss wurde transparent dargestellt. Begleitbehandlungen in den Gruppen sind dargestellt und vergleichbar.

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: HbA_{1C}

9. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint."

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

21. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

24. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

5. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtmortalität

5. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-230 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-L (NCT00715624)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Studie: GetGoal-L (NCT00715624)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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 (EFC6016)	GetGoal-L (NCT00715624)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Im CSR steht dazu: „ A randomized […] study“

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:

Im CSR steht dazu: „ Treatment numbers were allocated […] according to a predefined randomization list. […]“

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:

Im CSR steht dazu:
„ Treatment numbers were allocated using an interactive voice response system (IVRS) by S-CLINICA […]"

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

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

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

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

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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

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

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

Im CSR steht dazu: „ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […] Investigators did not have access to the randomization (treatment) codes except under exceptional circumstances when knowledge of the investigational product was essential for treating the patient.”

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

Es wurden die Ergebnisse der mITT-Gesamtpopulation dargestellt. Die

Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig von der statistischen Signifikanz der Ergebnisse. Analyse und Darstellung der Ergebnisse wurden, wie im Protokoll beschrieben, durchgeführt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

Der Patientenfluss wurde transparent dargestellt. Begleitbehandlungen in den Gruppen sind dargestellt und vergleichbar.

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

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

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: HbA_{1C}

13. 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

---

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

---

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

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

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that

patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint."

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

25. 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

---

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

---

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary

efficacy endpoint."

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

28. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

9. 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

---

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

---

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint."

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtmortalität

9. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in

begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

9. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-231 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-M (NCT00712673)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Studie: GetGoal-M (NCT00712673)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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 STUDY NUMBER: EFC6014 (GETGOAL-M)	GetGoal-M (NCT00712673)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Im CSR steht dazu: „ A randomized […] study“

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:

Im CSR steht dazu: „ Treatment numbers were allocated […] according to a predefined randomization list. […]“

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:

Im CSR steht dazu:
„ Treatment numbers were allocated using an interactive voice response system (IVRS) by S-CLINICA […]"

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR steht dazu: „ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […] Investigators did not have access to the randomization (treatment) codes except under exceptional circumstances when knowledge of the investigational product was essential for treating the patient.”

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden die Ergebnisse der mITT-Gesamtpopulation dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig von der statistischen Signifikanz der Ergebnisse. Analyse und Darstellung der Ergebnisse wurden, wie im Protokoll beschrieben, durchgeführt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss wurde transparent dargestellt. Begleitbehandlungen in den Gruppen sind dargestellt und vergleichbar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C}

17. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint."

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

29. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

30. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

31. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

32. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

13. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtmortalität

13. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

13. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-232 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-F1 (NCT00763451)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: GetGoal-F1 (NCT00763451)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in 2 titration regimens on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin STUDY NUMBER: EFC10743 (GETGOAL-F1)	GetGoal-F1 (NCT00763451)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Im CSR steht dazu: „ A randomized […] study“

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:

Im CSR steht dazu: „ Treatment numbers were allocated […] according to a predefined randomization list. […]“

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:

Im CSR steht dazu:
„ Treatment numbers were allocated using an interactive voice response system (IVRS) by S-CLINICA […]"

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR steht dazu: „ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […] Investigators did not have access to the randomization (treatment) codes except under exceptional circumstances when knowledge of the investigational product was essential for treating the patient.”

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden die Ergebnisse der mITT-Gesamtpopulation dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig von der statistischen Signifikanz der Ergebnisse. Analyse und Darstellung der Ergebnisse wurden, wie im Protokoll beschrieben, durchgeführt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss wurde transparent dargestellt. Begleitbehandlungen in den Gruppen sind dargestellt und vergleichbar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C}

21. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint."

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

24. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

33. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

34. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

35. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

36. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

17. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtmortalität

17. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

17. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-233 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GetGoal-Duo1 (NCT00975286)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: GetGoal-Duo1 (NCT00975286)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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. STUDY NUMBER: EFC10781 STUDY NAME: GETGOAL DUO 1	GetGoal-Duo1 (NCT00975286)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Im CSR steht dazu: „ A randomized […] study“

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:

Im CSR steht dazu: „ Treatment numbers were allocated […] according to a predefined randomization list. […]“

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:

Im CSR steht dazu:
„ Treatment numbers were allocated using an interactive voice response system (IVRS) by S-CLINICA […]"

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR steht dazu: „ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […] Investigators did not have access to the randomization (treatment) codes except under exceptional circumstances when knowledge of the investigational product was essential for treating the patient.”

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden die Ergebnisse der mITT-Gesamtpopulation dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig von der statistischen Signifikanz der Ergebnisse. Analyse und Darstellung der Ergebnisse wurden, wie im Protokoll beschrieben, durchgeführt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss wurde transparent dargestellt. Begleitbehandlungen in den Gruppen sind dargestellt und vergleichbar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C}

25. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint."

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

28. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

37. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

38. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

39. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

40. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

21. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die mITT-Population analysiert. Sie setzt sich laut CSR zusammen aus: „all patients who were randomized, took at least 1 dose of double-blind investigational product, and had both a baseline assessment and at least 1 post baseline efficacy assessment of any primary or secondary efficacy variables, irrespective of compliance with the study protocol and procedures. Provided that patients fulfilled these criteria, their efficacy data were included in the analyses. However, patients for whom no baseline or post baseline on-treatment efficacy data were available for HbA_{1c} were not included in the mITT analysis of the primary efficacy endpoint.”

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

24. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtmortalität

21. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

24. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

21. 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

Im CSR steht dazu:
„ The study was double blind with regard to active and placebo treatments […]"

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es trifft folgendes Merkmal zu: Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurde die folgende Population analysiert: „ all patients who were randomized (via the central randomization system, according to the protocol) and exposed to at least 1 dose of double-blind investigational product, regardless of the amount of treatment administered.”

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

24. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studien der indirekten Vergleiche

Tabelle 4-234 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Derosa *et al.*, 2010

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Derosa *et al.* (2010) Diabetes Technology & Therapeutics 2010, 12(3):233-240

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Derosa et al. 2010, Exenatide Versus Glibenclamide in Patients with Diabetes	Derosa *et al.*, 2010

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert.

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:

Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen. Jedoch wird die Studie als randomisiert erwähnt.

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:

Die Zuteilung des durch einen Statistiker erzeugten Randomisierungs-Codes erfolgte über die Ziehung von Briefumschlägen.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

• Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☒ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist beschrieben als RCT mit Einfachverblindung. Es findet sich keine detaillierte Beschreibung der Verblindung. Bei einer Einfachverblindung kennen i.d.R. die Patienten die Zuordnung nicht.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☒ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist beschrieben als RCT mit Einfachverblindung. Es findet sich keine detaillierte Beschreibung der Verblindung. Bei einer Einfach-verblindung kennen i.d.R. die Behandler die Zuordnung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*

- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

RCT mit Einfachverblindung in Kombination mit dem Auwertungsprinzip „full analysis set“

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C}

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☒ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ist als RCT mit Einfachverblindung beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung der Verblindung liegt nicht vor. Bei einer Einfachverblindung kennen i.d.R. die Behandler die Zuordnung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine detaillierte Beschreibung, wie die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unzureichende Darstellung und Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse in der Studie.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*

- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

RCT mit Einfachverblindung in Kombination mit dem Auswertungsprinzip „full analysis set"

Endpunkt: Gewicht

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☒ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ist als RCT mit Einfachverblindung beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung der Verblindung liegt nicht vor. Bei einer Einfachverblindung kennen i.d.R. die Behandler die Zuordnung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine detaillierte Beschreibung, wie die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unzureichende Darstellung und Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse in der Studie.

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

RCT mit Einfachverblindung in Kombination mit dem Auswertungsprinzip „full analysis set"

Tabelle 4-235 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Derosa *et al.*, 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Derosa *et al.* (2011) European Journal of Pharmacology 2011, 666:251-256

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Derosa et al. 2011, Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients	Derosa *et al.*, 2011

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

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 zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen. Jedoch wird die Studie mehrfach als randomisiert erwähnt.

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:

Die Zuteilung der Randomisierungs-Codes erfolgte über die Ziehung von Briefumschlägen.

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☒ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist beschrieben als RCT mit Einfachverblindung. Es findet sich jedoch keine detaillierte Beschreibung der Verblindung. Bei einer Einfachverblindung kennen i.d.R. die Patienten die Zuordnung nicht

---

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☒ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist beschrieben als RCT mit Einfachverblindung. Es findet sich jedoch keine detaillierte Beschreibung der Verblindung. Bei einer Einfachverblindung kennen i.d.R. die Behandler die Zuordnung.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Einfachverblindeter RCT in Kombination mit dem Auswertungsprinzip „full analysis set“.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C}

9. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☒ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ist als RCT mit Einfachverblindung beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung der Verblindung liegt nicht vor. Bei einer Einfachverblindung kennen i.d.R. die Behandler die Zuordnung.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Beschreibung, wie die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unzureichende Darstellung und Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse in der Studie.

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Einfachverblindeter RCT in Kombination mit dem Auswerteprinzip „full analysis set"

Endpunkt: Gewicht (kg)

13. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☒ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ist als RCT mit Einfachverblindung beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung der Verblindung liegt nicht vor. Bei einer Einfachverblindung kennen i.d.R. die Behandler die Zuordnung.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Beschreibung, wie die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte.

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unzureichende Darstellung und Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse in der Studie.

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Einfachverblindeter RCT in Kombination mit dem Auswerteprinzip „full analysis set“

Tabelle 4-236 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Arechavaleta *et al.* 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Arechavaleta *et al.* (2011) Diabetes, Obesity and Metabolism 2010, 13:160-168

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Arechavaleta et al. 2010, Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial	Arechavaleta *et al.* (2011)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der RCT ist als doppel-blind beschrieben.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der RCT ist als doppel-blind beschrieben.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA1c Veränderung zur Baseline

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

RCT ist als doppelblind beschrieben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde in der Per-Protokoll- und in der FAS-Population analysiert.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewicht Veränderung von der Baseline

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

   RCT ist als doppelblind beschrieben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde nur in der Per-Protokoll-Population analysiert.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde im Methodenteil nicht als Endpunkt definiert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

RCT ist als doppelblind beschrieben. Definition und Erhebung von Hypoglykämien über HbA_{1c}-Messungen aus Fingerpunktionen (70 mg/dl und 50 mg/dl). Da in dieser Studie sowohl Patienten, als auch das Studienpersonal verblindet waren, ist davon auszugehen, dass der Endpunkt verblindet erhoben wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hypoglykämien wurden im Rahmen des Safety Monitoring erhoben. Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten beinhaltete, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

RCT ist als doppelblind beschrieben

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden in der FAS-Population analysiert.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwere arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse

5. 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

RCT ist als doppelblind beschrieben

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Schwere arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse wurden in der FAS-Population analysiert.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

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

RCT ist als doppelblind beschrieben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten wurden in der FAS-Population analysiert.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwere arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

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

   ---

   RCT ist als doppelblind beschrieben

   ---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Schwere arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten wurden in der FAS-Population analysiert.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-237 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Russell-Jones *et al.*, 2009

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Russell-Jones *et al.*, 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Russell-Jones et al. 2009, Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial, Diabetologia 52:2046-2055	Russell-Jones *et al.*, 2009

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um ein RCT.

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:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Publikation nicht beschrieben.

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte per Telefon oder webbasiert.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

• Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren unverblindet im Insulin Glargin-Arm.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Teilnehmer und Monitore waren verblindet für die Liraglutid- und

Placebo-Gruppe.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C} Veränderung zur Baseline (26 Wochen)

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

Prüfärzte, Teilnehmer und Monitore waren verblindet für die Liraglutid- und Placebo-Gruppe.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten, sowie in der Per-Protokoll-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Anzahl Patienten mit HbA_{1C} < 6,5 % bzw. < 7 % (26 Wochen)

5. 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

Prüfärzte, Teilnehmer und Monitore waren verblindet für die Liraglutid- und Placebo-Gruppe.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gewicht Veränderung zur Baseline (26 Wochen)

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

   Prüfärzte, Teilnehmer und Monitore waren verblindet für die Liraglutid- und Placebo-Gruppe.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Anteil Patienten mit Hypoglykämie

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

Prüfärzte, Teilnehmer und Monitore waren verblindet für die Liraglutid- und Placebo-Gruppe.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten, sowie in der Per-Protokoll-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Rate hypoglykämischer Episoden

5. 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

Prüfärzte, Teilnehmer und Monitore waren verblindet für die Liraglutid- und Placebo-Gruppe.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein

Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Prüfärzte, Teilnehmer und Monitore waren verblindet für die Liraglutid- und Placebo-Gruppe.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*

- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kendall *et al.*, 2005

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Kendall *et al.*, 2005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Kendall et al. 2005, Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea, Diabetes Care 28(5): 1083-1091	Kendall *et al.*, 2005

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um ein RCT.

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:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist in der Publikation nicht beschrieben.

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:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist in der Publikation nicht beschrieben.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

• Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist beschrieben als RCT im Doppelblind-Design.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist beschrieben als RCT im Doppelblind-Design.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA1C Veränderung zur Baseline (30 Wochen)

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

Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Anzahl Patienten (%) mit $HbA_{1C} \leq 7$ %

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
Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten mit HbA_{1C}-Baseline-Werten von > 7 % umfasste, die die Studie bis zur Behandlungswoche 30 beendeten und mind. 80 % der Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende

Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gewicht Veränderung zur Baseline (30 Wochen)

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

   Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Hypoglykämie Gesamtinzidenz

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

   Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden

relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-239 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Apovian *et al.*, 2010

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Apovian *et al.*, 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Apovian et al. 2010, Effects of Exenatide Combined with Lifestyle Modification in Patients with Type 2 Diabetes, The American Journal of Medicine	Apovian *et al.*, 2010

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um ein RCT.

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:

Die Randomisierung erfolgte über eine computererzeugte Zufallssequenz mit IVRS.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C} Veränderung zur Baseline

17. 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

Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten an der FAS-Population.

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Anzahl Patienten (%) mit $HbA_{1C} \leq 6{,}5$ %

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
Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gewicht Veränderung zur Baseline

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

   Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Hypoglykämie-Rate

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

Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um ein RCT im Doppelblind-Design.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in

begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-240 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Davies *et al.*, 2009

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Davies *et al.*, 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Davies et al. 2009, Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study, Diabetes, Obesity and Metabolism 11:1153-1162	Davies *et al.*, 2009

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um ein RCT.

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:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist in der Publikation nicht beschrieben.

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:

Die Gruppenzuteilung ist in der Publikation nicht beschrieben.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

• Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um ein open-label RCT.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um ein open-label RCT.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C} Veränderung zur Baseline (26 Wochen)

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

Bei der Studie handelt es sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl Patienten $HbA_{1C} \leq 7{,}4$ %

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

   Bei der Studie handelt es sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewicht Veränderung zur Baseline (26 Wochen)

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

Bei der Studie handelt es sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

   z. B.
   - *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
   - *unplausible Angaben*
   - *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

   ☒ **ja**

   ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie Gesamtinzidenz

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

Bei der Studie handelt es sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Bestätigte hypoglykämische Episoden

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

   Bei der Studie handelt es sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie handelt es sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-241 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Heine *et al.*, 2005

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Heine *et al.*, 2005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Heine et al. 2005, Exenatide versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes, Annals of Internal Medicine 143(8):559-570	Heine *et al.*, 2005

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um ein RCT.

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:

Verwendung einer Randomisierungstabelle

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte über IVRS.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein open-label RCT.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein open-label RCT.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C} Veränderung zur Baseline (26 Wochen)

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

Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten sowohl in der FAS- als auch in der Per-Protokoll (PP)-Population. Die FAS-Population umfasste alle Patienten, mit mind. einer Post-Baseline-Messung, die PP-Population umfasste alle Patienten mit mind. 12-wöchiger Behandlungszeit.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Anzahl Patienten (%) mit $HbA_{1C} \leq 7$ %

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

Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten sowohl in der FAS- als auch in der Per-Protokoll (PP)-Population. Die FAS-Population umfasste alle Patienten, mit mind. einer Post-Baseline-Messung, die PP-Population umfasste alle Patienten mit mind. 12-wöchiger Behandlungszeit.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gewicht Veränderung zur Baseline (26 Wochen)

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

   Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Hypoglykämie Gesamtrate

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

   Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Anzahl Patienten (%) Hypoglykämie

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

Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in

begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

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

Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Riddle et al., 2003

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Riddle et al., 2003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Riddle et al. 2003, The Treat-to-Target Trial, Diabetes Care 26(11):3080-3086	Riddle *et al.*, 2003

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um ein RCT.

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte über ein zentralisiertes Telefonsystem.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein open-label RCT.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein open-label RCT.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C} Veränderung zur Baseline (24 Wochen)

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

Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Anzahl Patienten (%) mit HbA1C ≤ 7 %

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
Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewicht Veränderung zur Baseline (24 Wochen)

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

   Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtrate Hypoglykämie

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

Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten in der FAS-Population die alle Patienten umfasste, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

21. 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

---

---

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

24. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robbins *et al.*, 2007

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Robbins et al. 2007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Robbins et al. 2007 Mealtime 50/50 Basal + Prandial Insulin Analogue Mixture with a Basal Insulin Analogue, Both Plus Metformin, in the Achievement of Target HbAlc and Pre- and Postprandial Blood Glucose Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Multinational, 24-Week, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Comparison	Robbins *et al.*, 2007

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um ein open-label RCT.

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:

In der Publikation finden sich keine Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz.

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte über ein zentrales interaktives Telefon-System.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

• Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein open-label RCT.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein open-label RCT.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C} Veränderung zur Baseline

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

Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewicht Veränderung zur Baseline

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

   Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

   Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

   z. B.
   - *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
   - *unplausible Angaben*
   - *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

   ☒ **ja**

   ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

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

Es handelt sich um ein open-label RCT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ligthelm *et al.*, 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Ligthelm et al. 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Ligthelm 2011, A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study.	Ligthelm *et al.*, 2011

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Offener, multrizentrischer RCT

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:

Erzeugung der Zuteilungssequenz in der Publikation nicht beschrieben.

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:

Randomisierung über IVRS

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

• Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene Studie aufgrund unterschiedlicher Insulin-Injektionsregime.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene Studie aufgrund unterschiedlicher Insulin-Injektionsregime.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Intransparenter Patientenfluss

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1c} Veränderung von der Baseline

25. 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

Offene Studie aufgrund unterschiedlicher Insulin-Injektionsregime.

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine ausführliche Beschreibung der für die Analysen dieses Endpunktes zugrunde gelegten Population in der Publikation.

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine ausführliche Beschreibung der für die Analysen dieses Endpunktes zugrunde gelegten Population in der Publikation.

28. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Unklar, in welcher Population dieser Endpunkt analysiert wurde. Offenes Studiendesign.

Endpunkt: Gewicht Veränderung von der Baseline

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

   Offene Studie aufgrund unterschiedlicher Insulin-Injektionsregime.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine ausführliche Beschreibung der für die Analysen dieses Endpunktes zugrunde gelegten Population in der Publikation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine ausführliche Beschreibung der für die Analysen dieses Endpunktes zugrunde gelegten Population in der Publikation.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Unklar, in welcher Population dieser Endpunkt analysiert wurde. Offenes Studiendesign.

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Offene Studie aufgrund unterschiedlicher Insulin-Injektionsregime.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine ausführliche Beschreibung der für die Analysen dieses Endpunktes zugrunde gelegten Population in der Publikation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine ausführliche Beschreibung der für die Analysen dieses Endpunktes zugrunde gelegten Population in der Publikation.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Unklar, in welcher Population dieser Endpunkt analysiert wurde. Offenes Studiendesign.

Tabelle 4-246 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rosenstock *et al.*, 2008

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Rosenstock *et al.*, 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Rosenstock et al. 2008 Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Previously Treated With Glargine Plus Oral Agents	Rosenstock *et al.*, 2008

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um ein open-label RCT.

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:

Keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz.

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:

Allokation über interaktives Telefonsystem

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label RCT

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label RCT

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C} Veränderung zur Baseline

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

Open-label RCT

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine detaillierte Beschreibung des Patientenflusses. Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste nur diejenigen Patienten, die die Studie auch beendeten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewicht Veränderung zur Baseline

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

   Open-label RCT

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine detaillierte Beschreibung des Patientenflusses.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

5. 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

Open-label RCT

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Publikation findet sich keine detaillierte Beschreibung des Patientenflusses. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte in der ITT-Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

---

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fritsche et al., 2010

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Fritsche *et al.*, 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Fritsche et al. 2010 Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes–results of the GINGER study	Fritsche *et al.*, 2010

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um ein open-label RCT.

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:

Randomisierung über elektronisches „case record program“

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:

Randomisierung über elektronisches „case record program"

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label RCT

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label RCT

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: HbA_{1C} Veränderung von der Baseline

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

Open-label RCT

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analyse des primären Endpunktes HbA_{1C} in der FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewicht Veränderung von der Baseline

5. 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

Open-label RCT

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analyse des sekundären Endpunktes Gewicht in der FAS-Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Open-label RCT

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analyse des sekundären Endpunktes Hypoglykämien in der Sicherheitspopulation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ergeignisse, die zum Studienabbruch führten

5. 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

Open-label RCT

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analyse des sekundären Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitspopulation.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: