

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linagliptin (Trajenta[®])

Boehringer Ingelheim International GmbH

Modul 4 A

*Typ-2 Diabetes mellitus bei Erwachsenen zur
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
4.2.3 Informationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	39
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
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.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT	83
4.3.1.3.2 Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen – RCT	88
4.3.1.3.3 HbA1c – RCT	91
4.3.1.3.4 Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt) – RCT	97

4.3.1.3.5	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (Schwer/schwerwiegend, gesamt) – RCT	102
4.3.1.3.6	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht- schwerwiegende, gesamt I) – RCT	108
4.3.1.3.7	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht- schwerwiegende, gesamt II) – RCT	114
4.3.1.3.8	Lebensqualität – RCT	119
4.3.1.3.9	Therapiezufriedenheit – RCT.....	123
4.3.1.3.10	Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt) – RCT	127
4.3.1.3.11	SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) – RCT	134
4.3.1.3.12	UE (unerwünschte kardiale Ereignisse) – RCT	138
4.3.1.3.13	UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse) – RCT.....	142
4.3.1.3.14	UE (Therapieabbruch) – RCT	146
4.3.1.3.15	UE (Gewichtsveränderung) – RCT.....	151
4.3.1.3.16	Weitere Endpunkte – RCT.....	156
4.3.1.3.17	Subgruppenanalysen – RCT.....	157
4.3.1.3.18	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	183
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	188
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	188
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	188
4.3.2.1.1.1.	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche	189
4.3.2.1.1.2.	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche	190
4.3.2.1.1.3.	Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche	191
4.3.2.1.1.4.	Resultierender Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche	191
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	194
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	194
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	206
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	208
4.3.2.1.3.1	Gesamtmortalität – indirekte Vergleiche aus RCT.....	213
4.3.2.1.3.2	Endpunkt HbA1c – indirekte Vergleiche aus RCT	219
4.3.2.1.3.3	Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c- Wertes – indirekte Vergleiche aus RCT	228
4.3.2.1.3.4	Hypoglykämien (Schwer/schwerwiegend gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – indirekte Vergleiche aus RCT	238
4.3.2.1.3.5	Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende, gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – indirekte Vergleiche aus RCT	242
4.3.2.1.3.6	Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)– indirekte Vergleiche aus RCT	247
4.3.2.1.3.7	SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	249
4.3.2.1.3.8	UE (Therapieabbruch) – indirekte Vergleiche aus RCT	254

4.3.2.1.3.9	UE (Gewichtsveränderung) – indirekte Vergleiche aus RCT	261
4.3.2.1.3.10	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	269
Endpunkt HbA1c	– indirekte Vergleiche aus RCT	269
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	287
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	287
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	287
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	288
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	288
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	289
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	289
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	289
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	290
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	290
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	290
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	291
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	291
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	294
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	294
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	296
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	297
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	298
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	299
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	299
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	302
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	302
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	304
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	305
4.7	Referenzliste.....	309
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		317
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		330
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		332
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		339
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		341
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		361
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		424

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität	83
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen.....	88
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c.....	91
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)	97
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (schwer/schwerwiegend, gesamt)	102
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (schwer/schwerwiegend, gesamt) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (schwer/schwerwiegend, gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend, gesamt I)	108
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend, gesamt I) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend, gesamt I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend, gesamt II).....	114
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend, gesamt II) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend, gesamt II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität.....	119
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität.....	119
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Endpunkt Therapiezufriedenheit.....	123
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapiezufriedenheit in RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel	123
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt) .	127
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse).....	134
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt UE (unerwünschte kardiale Ereignisse) ..	138
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE (unerwünschte kardiale Ereignisse) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt UE (unerwünschte kardiale Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse) 142	
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse).....	143
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkt UE (Therapieabbruch).....	146
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE (Therapieabbruch) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt UE (Therapieabbruch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt UE (Gewichtsveränderung).....	151
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen hinsichtlich HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppen für Hypoglykämien aus RCT 1218.50 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Monotherapie.....	159
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppen für den HbA1c aus RCT 1218.50 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Monotherapie	160
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppen für Hypoglykämien aus RCT 1218.17 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kombination mit Metformin.....	163
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppen für den HbA1c aus RCT 1218.17 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kombination mit Metformin	164
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppen für Hypoglykämien aus RCT 1218.18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	170

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppen für den HbA1c aus RCT 1218.18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	171
Tabelle 4-65: Kategorisierung des Subgruppenmerkmals Baseline-HbA1c	179
Tabelle 4-66: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche	191
Tabelle 4-67: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	193
Tabelle 4-68: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	195
Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche	201
Tabelle 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	206
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	209
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	210
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	211
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	212
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	213
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität	214
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche	214
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT für indirekte Vergleiche	216
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	219
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c	220
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HbA1c in RCT für indirekte Vergleiche	220
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c aus RCT für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-84: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin für Endpunkt HbA1c	226
Tabelle 4-85: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff für den Endpunkt HbA1c	227
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	228
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	229

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes in RCT für indirekte Vergleiche.....	229
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes aus RCT für indirekte Vergleiche.....	231
Tabelle 4-90: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	235
Tabelle 4-91: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) aus RCT.....	237
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	238
Tabelle 4-93: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien (Schwer/schwerwiegend gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes.....	238
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien (Schwer/schwerwiegend gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes in RCT für indirekte Vergleiche	239
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Schwer/schwerwiegend gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes aus RCT für indirekte Vergleiche.....	240
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	242
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	242
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende, gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes in RCT für indirekte Vergleiche	243
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende; gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes aus RCT für indirekte Vergleiche.....	244
Tabelle 4-100: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende, gesamt I) aus RCT	246
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	247
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt).....	247
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt) in RCT für indirekte Vergleiche	248
Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	249
Tabelle 4-105: Operationalisierung von Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse).....	249
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) in RCTs für indirekte Vergleiche.....	250

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) aus RCT für indirekte Vergleiche	251
Tabelle 4-108: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin für Endpunkt SUE	254
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	255
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Endpunkt UE (Therapieabbruch)	255
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE (Therapieabbruch) in RCT für indirekte Vergleiche	256
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt UE (Therapieabbruch) aus RCT für indirekte Vergleiche	257
Tabelle 4-113: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin für den Endpunkt UE (Therapieabbruch).....	260
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	261
Tabelle 4-115: Operationalisierung von Endpunkt UE (Gewichtsveränderung)	261
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) in RCTs für indirekte Vergleiche	262
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) aus RCT für indirekte Vergleiche	264
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) (dichotom) aus RCT für indirekte Vergleiche	266
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche.....	270
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppen für den Endpunkt HbA1c nach 30 Wochen aus Raz 2008 für indirekte Vergleiche	271
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppen für den Endpunkt HbA1c nach 18 Wochen aus Scott 2008 für indirekte Vergleiche	275
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppen für den Endpunkt HbA1c nach 24 Wochen aus Hermansen 2007 für indirekte Vergleiche	276
Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	288
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	288
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	289
Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	290
Tabelle 4-127: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	298
Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	299

Tabelle 4-129 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	339
Tabelle 4-130 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien – für indirekte Vergleiche....	340
Tabelle 4-131 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	341
Tabelle 4-132 (Anhang): Studienpool, laufende Studien – für indirekte Vergleiche	343
Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.50	362
Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.17	374
Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Charbonnel 2006	385
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Scott 2008.....	392
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Raz 2008.....	399
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.18	406
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hermansen 2007.....	417
Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.50.....	425
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.17	472
Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Charbonnel 2006	521
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Scott 2008.....	541
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Raz 2008.....	565
Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.18.....	589
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hermansen 2007.....	638

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 2: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Linagliptin versus Placebo.....	87
Abbildung 3: Meta-Analyse für Hypoglykämie bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Linagliptin versus Placebo (Random-Effects-Model (REM))	177
Abbildung 4: Meta-Analyse für Hypoglykämie bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Linagliptin versus Placebo (Fixed-Effects-Model (FEM))	177
Abbildung 5: Meta-Analyse für Hypoglykämie bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Linagliptin versus Placebo (REM)	178
Abbildung 6: Meta-Analyse für Hypoglykämie bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Linagliptin versus Placebo (FEM)	178
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien - Studien für indirekten Vergleich.....	190
Abbildung 8: Meta-Analyse I für Endpunkt HbA1c; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	225
Abbildung 9: Meta-Analyse I für Endpunkt HbA1c; Sitagliptin versus Placebo (FEM)	225
Abbildung 10: Meta-Analyse II für Endpunkt HbA1c; Sitagliptin versus Placebo (REM)...	225
Abbildung 11: Meta-Analyse II für Endpunkt HbA1c; Sitagliptin versus Placebo (FEM) ...	225
Abbildung 12: Meta-Analyse I für Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (REM)	234
Abbildung 13: Meta-Analyse I für Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	234
Abbildung 14: Meta-Analyse II für Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (REM)	234
Abbildung 15: Meta-Analyse II für Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	234
Abbildung 16: Forest Plot für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Linagliptin-Studie 1218.18 (FEM)	236
Abbildung 17: Forest Plot für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Hermansen (FEM)	236
Abbildung 18: Forest Plot für Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende; gesamt I) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Linagliptin-Studie 1218.18 (FEM)	245
Abbildung 19: Forest Plot für Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende; gesamt II) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Hermansen 2007 (FEM).....	246
Abbildung 20: Meta-Analyse II für Endpunkt schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (REM)	253

Abbildung 21: Meta-Analyse II für Endpunkt schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	253
Abbildung 22: Meta-Analyse I für Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	259
Abbildung 23: Meta-Analyse I für Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs; Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	259
Abbildung 24: Meta-Analyse II für Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	259
Abbildung 25: Meta-Analyse II für Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs; Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	259
Abbildung 26: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Baseline HbA1c-Wert aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	279
Abbildung 27: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Baseline HbA1c-Wert aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	279
Abbildung 28: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals vorherige Einnahme oraler Antidiabetika aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	280
Abbildung 29: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals vorherige Einnahme oraler Antidiabetika aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	280
Abbildung 30: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Geschlecht aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	281
Abbildung 31: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Geschlecht aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	281
Abbildung 32: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	282
Abbildung 33: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	282
Abbildung 34: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Body-Mass-Index (BMI) aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	283
Abbildung 35: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Body-Mass-Index (BMI) aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	283
Abbildung 36: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Krankheitsdauer aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	284
Abbildung 37: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Krankheitsdauer aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	284
Abbildung 38: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals HOMA-IR aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	285
Abbildung 39: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals HOMA-IR aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM).....	285
Abbildung 40: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals HOMA- β aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM).....	286

Abbildung 41: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals
HOMA- β aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM)..... 286

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanine Transaminase
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianz-Analyse)
ANOVA	Analysis of variance (Varianz-Analyse)
APaT	All Patients as Treated
APT	All Patients Treated
AST	Aspartate transaminase
AUC	Area Under the Curve
BI	Boehringer Ingelheim
BMI	Body-Mass-Index
CAROLINA	Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes mellitus
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4-Inhibitor	Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor
DTSQs	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – Status
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiographie

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität
EuroQol	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Fixed-Effects-Model
FPG	Nüchternblutzucker (Fasting plasma glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP-1-Analoga	Glucagon-Like Peptide-1-Analoga
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment - Insulin-Resistance
HOMA-β	Homeostasis Model Assessment – Beta Cell
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISF	Investigator Site File
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System

Abkürzung	Bedeutung
IWRS	Interactive Web Response System
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTT	Meal Tolerance Test
n.a.	Nicht anwendbar
NHS	National Health Service
NI	Niereninsuffizienz
OAD	Orales Antidiabetikum
OC	Observed Cases
OR	Odds Ratio
PPRA- γ -Antagonist	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ -Antagonist
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Random-Effects-Model
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SH	Sulfonylharnstoff
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class

Abkürzung	Bedeutung
SPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
TSAP	Trial Statistical Analysis Plan
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Linagliptin vs. Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. Untersucht werden patientenrelevante Endpunkte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (Randomised Controlled Trails, RCTs) für die drei folgenden Subindikationen von Linagliptin (drei Unterfragestellungen):

- Monotherapie mit Linagliptin (eingeschränkte Monotherapie lt. Zulassungsstatus)
- Linagliptin in Kombination mit Metformin
- Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

Datenquellen

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den relevanten Datenbanken Medline, Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Library sowie in weiteren Datenbanken mittels vorab definierter Schlagwörter, Suchstrategien und Selektionskriterien durchgeführt. Zusätzlich wurden die relevanten Studienregister clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org, das Suchportal International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO) durchsucht. Weitere Daten wurden aus der vollständigen Auflistung aller von Boehringer Ingelheim (BI) gesponserten oder finanziell unterstützten Linagliptin-Studien entnommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Untersuchung werden RCTs zu Linagliptin und Sitagliptin an erwachsenen Patienten mit manifestem Typ 2 Diabetes mellitus mit einer Erhaltungsphase von mindestens 16 Wochen eingeschlossen.

Linagliptin und Sitagliptin werden nur im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus bewertet. Wenn keine direkten Vergleichsstudien Linagliptin vs. Sitagliptin für die jeweilige Unterfragestellung vorliegen, werden für die Intervention und die Vergleichstherapie jeweils Vergleiche vs. Placebo herangezogen. Dadurch lässt sich ein indirekter Vergleich über Placebo durchführen.

Die Studien müssen mindestens einen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte untersuchen:

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie

- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins)
- HbA1c
- kardiale Morbidität und Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- zerebrale Morbidität und Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus) (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

Verlängerung des Überlebens

- Gesamtmortalität

Verbesserung der Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit

Verringerung von Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
- Unerwünschte kardiale Ereignisse
- Unerwünschte vaskuläre Ereignisse
- Gewichtsveränderung (als UE)

Es werden nur Studien / Publikationen in Deutsch oder Englisch eingeschlossen. Studien werden dann ausgeschlossen, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: Tierexperimentelle Studien, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar, gepoolte Analysen.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der in der Dossiervorlage vorgegebenen Methodik beschrieben. Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene umfassen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung des Patienten sowie des Behandlers, die ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene sind Verblindung der Endpunkterheber/Endpunktbeurteiler, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte.

Im Rahmen der Informationssynthese erfolgt zunächst eine Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14). Zusätzlich werden für jede Studie die Charakteristika der Studienpopulation (Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA1c, Body-Mass-Index (BMI), Gewicht, Stadium der Niereninsuffizienz, potentielle Sulfonylharnstoffunverträglichkeit, Anzahl Studienabbrecher) dargestellt.

Für jeden patientenrelevanten Endpunkt werden – sofern möglich und sinnvoll – Meta-Analysen durchgeführt. Die Meta-Analysen werden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Es werden vor allem Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind (für die Linagliptin-Studien wird das ITT-Prinzip durch das full analysis set (FAS) umgesetzt), verwendet. Als Effektmaße werden Mittelwertdifferenzen (gegebenenfalls adjustiert und/oder standardisiert) mittels Hedges' g, bzw. Odds Ratios (OR) eingesetzt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in Ausnahmefällen gepoolt und es wird nach Faktoren für diese Heterogenität gesucht. Darüber hinaus werden Sensitivitätsanalysen (Verwendung des fixed effects Modells und bezüglich des Verzerrungspotenzials) durchgeführt.

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar - für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Vorliegen von Spätkomplikationen bei Studienbeginn
- Diabetesdauer
- HbA1c-Wert zu Studienbeginn

- Begleiterkrankungen
- Stadium der Niereninsuffizienz
- potentielle Sulfonylharnstoffunverträglichkeit
- zusätzliche blutzuckersenkende Therapie.

Es wird geprüft, ob die Subgruppenmerkmale Effektmodifikatoren sind.

Beim Fehlen von direkten vergleichenden Studien zwischen Linagliptin und Sitagliptin in der jeweiligen Unterfragestellung werden adjustierte indirekte Vergleiche unter Verwendung der von Bucher et al. sowie der Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH) [1, 2] beschriebenen Methode über Placebo als gemeinsamen Komparator durchgeführt. Liegen mehrere Studien für den Vergleich Linagliptin vs. Placebo und Sitagliptin vs. Placebo vor, werden im ersten Schritt Meta-Analysen (analog zu 4.2.5.3) für die betrachteten Endpunkte durchgeführt. Der Einfluss von potentiell unterschiedlichen Patienten- und ggf. Studiencharakteristika auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird mittels Sensitivitätsanalysen untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der systematischen Informationsbeschaffung konnten keine Studien identifiziert werden, die einen direkten Vergleich zwischen Linagliptin und Sitagliptin ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf Studien, die einen indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe über Placebo ermöglichen, ausgeweitet.

Die daraus resultierenden Studien mit dem Wirkstoff Linagliptin sind:

- Studie 1218.50 (Linagliptin in der Monotherapie, bei Metformin ungeeigneten Patienten)
- Studie 1218.17 (Linagliptin in Kombination mit Metformin)
- Studie 1218.18 (Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff)

Die identifizierten Studien mit dem Wirkstoff Sitagliptin sind:

- Scott 2008 (Sitagliptin in Kombination mit Metformin)
- Raz 2008 (Sitagliptin in Kombination mit Metformin)
- Charbonnel 2006 (Sitagliptin in Kombination mit Metformin)
- Hermansen 2007 (Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff)

Monotherapie

Linagliptin als **Monotherapie bei Metformin ungeeigneten Patienten** wurde in der Studie 1218.50 untersucht. Die Studie **1218.50** ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin vs. Placebo bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit unzureichender glykämischer Kontrolle, bei denen eine Therapie mit Metformin aufgrund von Unverträglichkeit und Kontraindikationen nicht möglich war, untersucht. Bei den eingeschlossenen Patienten mit Kontraindikationen für Metformin war Niereninsuffizienz der einzige Grund für diese Kontraindikation.

Der erste Teil der Studie umfasste eine 18-wöchige Behandlungsphase, in der Linagliptin vs. Placebo verglichen wurde. In einem zweiten Teil der Studie wurden die Patienten, die vorher Placebo erhalten haben, auf Glimperid umgestellt und weitere 34 Wochen beobachtet. In dieser RCT für Linagliptin vs. Placebo in der Monotherapie (erster Teil der Studie 1218.50) zeigten sich folgende Ergebnisse bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin:

- Die Gesamtrate an Todesfällen war sehr gering (Linagliptingruppe 0,7%, n=1/151, Placebogruppe 0%). In der Placebogruppe gab es keine Todesfälle. In der Linagliptingruppe wurde ein Todesfall dokumentiert, der jedoch nicht mit der Behandlung in Verbindung gebracht wurde.
- Die Hospitalisierungsrate während der Studie war in der Linagliptingruppe etwas niedriger als in der Placebogruppe (Linagliptingruppe: 0%, Placebogruppe: 1,3%).
- Der HbA1c-Wert wurde in der Linagliptingruppe statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebogruppe (adjustierte Differenz für Linagliptin minus Placebo -0,60%, 95%-Konfidenzintervall (KI) [-0,88%; -0,32%], p<0,0001).
- Die Gesamtrate hypoglykämischer Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptingruppe: 1,3%, n=2/151), Placebogruppe: 0%, n=0/76). Die beiden hypoglykämischen Ereignisse in der Linagliptingruppe traten symptomatisch auf mit einem Blutzucker >70mg/dl bzw. ohne Blutzuckermessung. Zwar traten geringfügig mehr Hypoglykämien in der Linagliptingruppe auf, der HbA1c-Wert konnte in dieser Gruppe aber signifikant stärker reduziert werden. Es kann daher keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes gemacht werden.
- Es traten in beiden Gruppen keine hypoglykämischen Ereignisse auf (insbesondere keine schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse), die die Definition der Hypoglykämien in der Studie (siehe Kapitel 4.2.5.2) erfüllen. Bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c unter Linagliptin ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin.
- Im Hinblick auf die Lebensqualität konnte in beiden Gruppen eine vergleichbare Verbesserung erzielt werden (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn:

Linagliptin-Gruppe: 6,8 Punkte [Standardabweichung (SD) 18,2], Placebo-Gruppe: 10,4 Punkte [SD 22,1]).

- Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 40,4%, Placebo-Gruppe: 48,7%).
- Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 0,7%, Placebo-Gruppe: 1,3%).
- Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 2,0%, Placebo-Gruppe: 0%).
- Die Gesamtrate kardialer unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 1,3%, Placebo-Gruppe: 1,3%).
- Die Gesamtrate vaskulärer unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 1,3%, Placebo-Gruppe: 2,6%).
- In beiden Behandlungsgruppen konnte eine vergleichbare Gewichtsveränderung erreicht werden. Die adjustierte mittlere Veränderung betrug in der Linagliptin-Gruppe -1,28kg [SD 6,04] und in der Placebo-Gruppe -2,08kg [SD 4,52]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (adjustierte Differenz 0,81kg, 95%-KI [-0,25kg; 1,86kg], p=0,1323).

Zusammenfassend führte Linagliptin in der Monotherapie zu signifikanten Verbesserungen der HbA1c-Werte vs. Placebo bei vergleichbarer Rate der UEs inklusive Hypoglykämie, kardiovaskuläre UEs und Gewichtsveränderung. Somit führte eine Monotherapie mit Linagliptin zu signifikanten Verbesserungen der glykämischen Kontrolle bei einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil.

Für **Sitagliptin** in der **Monotherapie** liegen keine Studien vor, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Der Hauptgrund dafür ist, dass keine der im Volltext gescreenten Studien Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation eingeschlossen hat. In den gescreenten Studien sind somit die Kriterien für die Bewertung von Sitagliptin in der Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation nicht erfüllt. Daher werden diese Studien von der Bewertung ausgeschlossen.

Aufgrund der fehlenden Sitagliptin-Studien ist somit ein indirekter Vergleich von Linagliptin mit Sitagliptin in der Monotherapie nicht möglich.

Kombination mit Metformin

Für die Bewertung von Linagliptin vs. Sitagliptin in der **Kombination mit Metformin** wurden eine Linagliptin-Studie (1218.17) und drei Sitagliptin-Studien (Raz 2008, Charbonnel 2006 und Scott 2008) herangezogen.

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase III Studien. Dies entspricht nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib [3]. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde bei allen betrachteten Studien als niedrig eingestuft.

Alle vier Studien hatten ein ähnliches Design mit einer Wash-out oder Dosisstabilisierungs-Phase, gefolgt von einer Placebo Run-In Phase. Die Dauer der Behandlungsphase betrug 18 Wochen in der Studie von Scott 2008, 24 Wochen in den Studien 1218.17 und Charbonnel 2006 und 30 Wochen in der Studie von Raz 2008. Alle Studien waren multinational und wurden im gleichen Zeitraum (2005 – 2009) durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien waren ähnlich. Die Dosierung von Metformin betrug mindestens 1500 mg täglich. Die Patientencharakteristika zu Beginn der Studie waren mit Ausnahme des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vergleichbar. Der Anteil männlicher Patienten betrug 41,5% - 59,5%. Das mittlere Alter lag bei 53,6 – 56,5 Jahren. Der Baseline HbA1c-Wert betrug 8,1% in der Studie 1218.17; dies war vergleichbar mit Charbonnel 2006 (8,0%) und Scott 2008 (7,7% - 7,8%). In der Studie von Raz 2008 lagen die HbA1c-Werte bei Studienbeginn zwischen 9,1% - 9,3%. Der BMI betrug 29,9 -31,5 kg/m². Die Diabetesdauer war 4,9-8,4 Jahre in den drei Sitagliptin-Studien; 55 % Patienten in der Linagliptin-Studie litten vor dem Einschluss in die Studie mehr als 5 Jahre an Typ 2 Diabetes mellitus.

Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns und der Patientencharakteristika ist ein indirekter Vergleich der Studie 1218.17 für Linagliptin in der Kombination mit Metformin und der Studien von Charbonnel 2006 und Scott 2008 für Sitagliptin in der Kombination mit Metformin möglich. Raz 2008 wurde aus der Hauptanalyse (Analyse I) des indirekten Vergleichs aufgrund der höheren HbA1c-Werte zu Studienbeginn ausgeschlossen. Diese Studie wurde - zusammen mit den Studien von Charbonnel 2006 und Scott 2008 – in den Sensitivitätsanalysen (Analyse II) betrachtet.

Für die indirekten Vergleiche konnten folgende Endpunkte herangezogen werden:

- HbA1c-Wert
- Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts (gesamt)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Diese Endpunkte sind valide und patientenrelevant (s. Kapitel 4.2.5.2 und 4.5). Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in allen für die Kombination mit Metformin betrachteten Studien wurde für die Endpunkte HbA1c-Wert, SUEs (gesamt) und Therapieabbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) wurde in der Studie Raz 2008 als hoch und in den übrigen Studien als niedrig bewertet.

Im indirekten Vergleich der HbA1c-Werte zeigte sich kein Hinweis auf Unterschiede zwischen Sitagliptin und Linagliptin (standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) Linagliptin minus Sitagliptin für die Hauptanalyse -0,04%, 95%-KI [-0,23%; 0,15%]). Beim Endpunkt Hypoglykämie (gesamt) unter Berücksichtigung der HbA1c-Werte zeichnete sich eine Tendenz zugunsten von Linagliptin im Vergleich zu Sitagliptin ab (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin 0,35, 95%-KI [0,06; 2,03]). Bzgl. des Endpunktes SUEs (gesamt) zeigte sich eine Tendenz zugunsten von Sitagliptin (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin 1,59; 95%-KI [0,29; 8,56]). Beim Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den betrachteten Therapien (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin 0,93, 95%-KI [0,18; 4,82]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten diese Ergebnisse (SMD Linagliptin vs. Sitagliptin (HbA1c): 0,02%, 95%-KI [-0,22%; 0,26%]; OR Linagliptin vs. Sitagliptin (Hypoglykämien gesamt): 0,29; 95%-KI [0,05; 1,67]; OR Linagliptin vs. Sitagliptin (UE Therapieabbruch): 0,99; 95%-KI [0,22; 4,41]).

Für die Gesamtmortalität konnte aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen sowohl bei Linagliptin als auch bei Sitagliptin kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. In der Studie 1218.17 wurde in der Placebo- und Linagliptin-Gruppe jeweils kein Ereignis bei 177 bzw. 523 behandelten Patienten beobachtet. In Scott 2008 wurden in der Placebo- und Sitagliptin-Gruppe keine Ereignisse bei insgesamt 91 bzw. 94 behandelten Patienten beobachtet. In Raz 2008 wurde in der Placebo-Gruppe 1 Ereignis bei 94 Patienten und in der Sitagliptin-Gruppe kein Ereignis bei 96 behandelten Patienten beobachtet. Für Charbonnel 2006 liegen keine Angaben zur Gesamtmortalität vor.

Zusammenfassend liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Linagliptin und Sitagliptin in der Kombination mit Metformin vor.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

Für die Bewertung von Linagliptin vs. Sitagliptin in der **Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff** wurden eine Linagliptin-Studie (1218.18) und eine Sitagliptin-Studie (Hermansen 2007) herangezogen. Bei den beiden eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase III Studien. Beide Studien hatten ein ähnliches Design mit einer Run-in Phase von 2 Wochen und einer Behandlungsphase von 24 Wochen. Zusätzlich wurde in der Sitagliptin-Studie auch die Kombinationstherapie mit Glimperid (ohne Metformin) als Stratum untersucht (Stratum 1 – Glimperid plus Sitagliptin oder Placebo, Stratum 2 – Glimperid plus Metformin plus Sitagliptin oder Placebo). In der Linagliptin-Studie gab es nach der Behandlungsphase noch eine Nachbeobachtungs-Phase von 1 Woche.

In der Sitagliptin-Studie wurden Patienten, die vor der Studie keine oder eine andere orale antihyperglykämische Mono- oder Kombinationstherapie erhielten als die Kombinationstherapie mit Glimperid und Metformin, vor dem Einschluss in die Studie auf Glimperid und Metformin umgestellt. Die Dosis von Glimperid und Metformin wurde innerhalb von 4 Wochen hochtitriert und anschließend im Zeitraum von bis zu 10 Wochen stabilisiert.

Patienten in den beiden Studien erhielten einen Sulfonylharnstoff und Metformin zusätzlich zu Linagliptin oder Sitagliptin. In der Sitagliptin-Studie wurde Glimepirid eingesetzt, in der Linagliptin-Studie erhielten die meisten Patienten Glimepirid, Glibenclamid oder Gliclazid.

Basierend auf der aktuellen evidenzbasierten Leitlinie zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus wurde eine Behandlung mit Glimepirid in der Sitagliptin-Studie und eine Behandlung mit verschiedenen Sulfonylharnstoffen in der Linagliptin-Studie als vergleichbar angesehen [4].

Die Medikamentendosierung war in den beiden Studien vergleichbar: In der Sitagliptin-Studie betrug die Dosierung von Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) und von Metformin ≥ 1500 mg/d (bis max. 3000 mg/d). In der Linagliptin-Studie wurden Sulfonylharnstoff und Metformin in der gleichen Dosierung wie vor dem Einschluss in der Studie gegeben. Dabei sollte beim Einschluss in die Studie die Dosierung von Metformin ≥ 1500 mg/d betragen oder die maximal tolerierte Dosierung sein; für den Sulfonylharnstoff sollte die maximal tolerierte Dosierung eingesetzt werden. In den beiden Studien wurde Pioglitazon als Rescue-Medikation (erforderliche Zusatztherapie) erlaubt. In der Linagliptin-Studie wurde nur in Kanada außer Pioglitazon auch Insulin als Rescue-Medikation eingesetzt.

Beide Studien sind multinationale Studien und wurden im Zeitraum von 2005-2009 durchgeführt. Die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien in den beiden Studien waren weitgehend vergleichbar. Die Patientencharakteristika zu Beginn der Studie waren in den beiden Studien ähnlich. Der Anteil männlicher Patienten betrug 47% (Linagliptin) bzw. 53% (Sitagliptin). Das mittlere Alter lag bei 58,1 bzw. 56,6 Jahren. Der Baseline HbA1c war 8,1% bzw. 8,3 %, der Nüchternblutzucker im Plasma 160 bzw. 185 mg/dl. Der BMI betrug 28,3 bzw. 30,7 kg/m². Die Diabetesdauer war 9,3 Jahre in der Sitagliptin-Studie; 73% Patienten in der Linagliptin-Studie litten vor dem Einschluss in die Studie mehr als 5 Jahre an Typ 2 Diabetes mellitus.

Die Mehrheit der Patienten erhielt eine Zweifachkombination oraler Antidiabetika vor dem Einschluss in die Studie.

Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns und der Patientencharakteristika ist ein indirekter Vergleich der Studie 1218.18 für Linagliptin und der Studie von Hermansen 2007 für Sitagliptin in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff möglich.

Die beiden Studien - 1218.18 und Hermansen 2007 - entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib [3]. Die beiden Studien weisen ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auf.

Für die indirekten Vergleiche konnten folgende Endpunkte herangezogen werden:

- HbA1c-Wert
- Hypoglykämien (gesamt)

- Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend [Blutzucker < 70 mg/dl und \geq 54 mg/dl])

Diese Endpunkte sind valide und patientenrelevant (s. Kapitel 4.2.5.2 und 4.5). Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in den beiden für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff betrachteten Studien wurde für die drei oben aufgelisteten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Im indirekten Vergleich der HbA1c-Werte zeigte sich ein Hinweis auf einen Vorteil von Sitagliptin gegenüber Linagliptin (Mittelwertsdifferenz Linagliptin minus Sitagliptin: 0,27%, 95%-KI [0,03%; 0,51%]). Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu Hypoglykämien gesamt (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin: 0,08, 95%-KI [0,01; 0,59]) und zu nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin: 0,08, 95%-KI [0,01; 0,66]) zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Linagliptin gegenüber Sitagliptin. Unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts lässt sich allerdings keine Aussage zu diesen beiden Hypoglykämie-Endpunkten machen.

Für die Gesamtmortalität war ein indirekter Vergleich aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen sowohl bei Linagliptin als auch bei Sitagliptin nicht möglich. In der Studie 1218.18 wurde in der Placebo- und Linagliptin-Gruppe jeweils kein Ereignis bei insgesamt 263 bzw. 792 behandelten Patienten beobachtet. In Hermansen 2007 wurde in der Placebo-Gruppe kein Ereignis bei 113 behandelten Patienten und in der Sitagliptin-Gruppe 1 Ereignis bei 116 behandelten Patienten beobachtet.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zeigten folgende Ergebnisse:

Eine Meta-Analyse für die Subgruppen der Sitagliptinstudien in der Kombination mit Metformin ist nicht möglich, da in den Studien unterschiedliche Kategorien für das Subgruppenmerkmal Baseline-HbA1c verwendet wurden und für die übrigen Subgruppenmerkmale die benötigten Daten nicht bzw. nicht vollständig berichtet wurden.

Ein indirekter Vergleich für die Subgruppen in der Kombination mit Metformin ist nicht möglich, da in den Sitagliptinstudien und der Linagliptinstudie unterschiedliche Kategorien für die Subgruppenmerkmale Baseline-HbA1c, Alter und Diabetesdauer verwendet wurden. Des Weiteren liegen Subgruppen für unterschiedliche Subgruppenmerkmale zwischen den Sitagliptinstudien und der Linagliptinstudie vor. Einzig der indirekte Vergleich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht wäre möglich (1218.17 vs. Raz 2008). Das Subgruppenmerkmal Geschlecht ist jedoch weder in der Studie 1218.17 noch bei Raz 2008 ein Effektmodifikator für die Effektstärke des HbA1c-Werts. Zusammenfassend ist kein indirekter Vergleich möglich bzw. nötig.

Ein indirekter Vergleich für die Subgruppen in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff ist nicht möglich, da in den Sitagliptinstudien und der Linagliptinstudie unterschiedliche Kategorien für das Subgruppenmerkmal Baseline-HbA1c verwendet wurden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Linagliptin ist der Nutzen in der Monotherapie im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus nachgewiesen. Für Sitagliptin wurden keine Studien identifiziert, die die Kriterien der Bewertung von Sitagliptin in der Monotherapie bei der Metforminunverträglichkeit oder Metforminkontraindikationen erfüllen. Der Nutzen von Sitagliptin in der Monotherapie im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus ist daher unklar. Es ist kein Vergleich von Linagliptin mit Sitagliptin in der Monotherapie möglich.

Aufgrund der fehlenden Sitagliptin-Studien ist in der Monotherapie kein Zusatznutzen für Linagliptin belegbar.

Die vorliegenden Ergebnisse der indirekten Vergleiche bzgl. der patientenrelevanten Endpunkte Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts, SUEs (gesamt) und Therapieabbruch wegen UEs sowie dem HbA1c-Wert zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Linagliptin und Sitagliptin in der Kombination mit Metformin.

Somit ergibt sich in der Kombination mit Metformin für Linagliptin im Vergleich zu Sitagliptin kein Zusatznutzen.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse der indirekten Vergleiche bzgl. der patientenrelevanten Endpunkte Hypoglykämien (gesamt) und Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend [Blutzucker < 70 mg/dl und \geq 54 mg/dl]) unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts sowie dem HbA1c-Wert ergibt sich in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff für Linagliptin im Vergleich zu Sitagliptin kein Zusatznutzen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass Linagliptin und Sitagliptin weitestgehend vergleichbar sind und für Linagliptin vs. Sitagliptin kein Zusatznutzen belegbar 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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Linagliptin vs. Sitagliptin jeweils bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität) auf Basis von RCTs.

Der **Nutzen** wird anhand der folgenden drei Unterfragestellungen dargestellt:

1. Linagliptin-Monotherapie vs. Placebo, wenn Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin aufgrund von Kontraindikation und Unverträglichkeit ungeeignet ist
2. Linagliptin in Kombination mit Metformin vs. Placebo und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen
3. Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff vs. Placebo und Metformin und Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus die Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.

Der **Zusatznutzen** wird anhand der folgenden drei Unterfragestellungen dargestellt:

1. Linagliptin-Monotherapie vs. einer Sitagliptin-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin aufgrund von Kontraindikation und Unverträglichkeit ungeeignet ist
2. Linagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sitagliptin und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen
3. Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff vs. Sitagliptin und Metformin und Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus die Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.

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

Es werden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Typ 2 Diabetes mellitus laut Studienangabe betrachtet.

Intervention und Vergleichstherapie

Linagliptin ist die zu prüfende Intervention, Sitagliptin die Vergleichstherapie. Wenn keine direkten Vergleichsstudien Linagliptin vs. Sitagliptin für die jeweilige Unterfragestellung vorliegen, werden für die Intervention und die Vergleichstherapie jeweils Vergleiche vs. Placebo herangezogen, um einen indirekten Vergleich über Placebo durchführen zu können.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung aus der Prüfintervention und einer anderen blutzuckersenkenden Behandlung (z. B. Linagliptin kombiniert mit einem Sulfonylharnstoff) musste diese zusätzliche blutzuckersenkende Behandlung (Sulfonylharnstoff) auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung (z. B. Sitagliptin kombiniert mit Sulfonylharnstoff) und in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

Linagliptin und Sitagliptin werden nur im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus bewertet. Im Folgenden werden die relevanten Angaben aus dem Entwurf der Fachinformation für Linagliptin dargestellt [5]:

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
1. Linagliptin Monotherapie	Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Wenn Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist
2. Linagliptin in Kombination mit Metformin	Wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
3. Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen

Im Folgenden werden die relevanten Informationen aus der Fachinformation für Sitagliptin dargestellt [6]:

Behandlung in der Vergleichstherapiegruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
1. Sitagliptin Monotherapie	Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet
2. Sitagliptin in Kombination mit Metformin	Wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken
3. Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken

Die Zulassungsvoraussetzungen sind für Linagliptin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin und in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff identisch, für die Monotherapie stimmen sie weitgehend überein (geringfügiger Unterschied in der Ursache der

Metforminkontraindikation). Hieraus lassen sich drei Anforderungen an die Studienpopulation ableiten, die bei Studien vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung überprüft werden [7, 8]:

1. Einschluss von Patienten nur bei Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation (Linagliptin: Kontraindikation aufgrund einer Nierenfunktionsstörung; Sitagliptin: alle Kontraindikationen; im Falle einer Monotherapie)
2. Einschluss von Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung (nicht ausreichender Blutzuckersenkung; für alle drei Unterfragestellungen)
3. Einschluss von Patienten mit einer Vorbehandlung mit Diät und Bewegung (für alle drei Unterfragestellungen)

Die Anforderung „Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation“ wird dabei wie folgt geprüft:

- Es wird von einer Metforminunverträglichkeit ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.
- Es wird von einer Metforminunverträglichkeit ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder wenn Patienten mit renaler, hepatischer, kardialer und / oder respiratorischer Insuffizienz explizit in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden (für Sitagliptin). Dies leitet sich aus den in der Fachinformation für Metformin beschriebenen Kontraindikationen ab: Überempfindlichkeit gegenüber Metforminhydrochlorid oder einem der sonstigen Bestandteile; diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma; Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.: Dehydrierung, schwere Infektionen, Schock, intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln, akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie: kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock, Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus, Stillzeit (beispielhaft aus Fachinformation [9] FACHINFO METFORMIN SANDOZ[®] 1000 mg FILMTABLETTEN).
- Von einer Metforminkontraindikation aufgrund einer Nierenfunktionsstörung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war, wenn Patienten mit renaler Insuffizienz explizit in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden oder wenn die Patienten mit einer Metforminkontraindikation diese Kontraindikation ausschließlich aufgrund einer Nierenfunktionsstörung hatten (für Linagliptin).

Die Anforderung „unzureichende Blutzuckereinstellung“ wird wie folgt geprüft:

- Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder wenn für den HbA1c-Wert (als Maß der langfristigen Blutzuckereinstellung) eine außerhalb des Normbereichs liegende untere Grenze für den Einschluss vorgegeben war (z. B. $\geq 7,0$ %).

Die Anforderung „Vorbehandlung mit Diät und Bewegung“ wird wie folgt geprüft:

- Von einer der geforderten Vorbehandlungen wurde ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder wenn bereits eine medikamentöse Vorbehandlung durchgeführt worden war (nächste Stufe der Therapieeskalation).

Zusätzlich wird überprüft, ob die in den Studien eingesetzten Dosierungen zugelassen sind.

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele verwendet (die Studien müssen mindestens einen dieser Endpunkte untersuchen):

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes
- HbA1c
- kardiale Morbidität und Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- zerebrale Morbidität und Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus) (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

Verlängerung des Überlebens

- Gesamtmortalität

Verbesserung der Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit

Verringerung von Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte kardiale Ereignisse
- Unerwünschte vaskuläre Ereignisse
- Gewichtsveränderung (als UE)

Studientypen

Es werden nur RCTs betrachtet, da sie bei adäquater Durchführung mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studiendauer

Im Einklang mit der Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) bzgl. Antidiabetika [10] und dem Therapiehinweisentwurf des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [11] wird eine Studiendauer mit einer Erhaltungsphase von mindestens 16 Wochen gewählt.

Mit dieser Wahl wird auch das Kriterium in den Rapid Reports des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den zum damaligen Bewertungszeitpunkt neu in den Markt gekommenen Wirkstoffen inhalatives Insulin [12] und Exenatide [13] (Studiendauer von mindestens 12 Wochen) erfüllt. 12 Wochen wird vom IQWiG als die „Mindestdauer für die valide Beurteilung der Blutzucker senkenden Wirkung, gemessen am HbA1c-Wert“ angesehen [13].

Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		Details
E1	Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Typ 2 Diabetes mellitus laut Studienangabe
E2	Intervention	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linagliptin Monotherapie 2. Linagliptin in Kombination mit Metformin 3. Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus; weitere Details (siehe 4.2.2)
E3	Komparator	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sitagliptin Monotherapie 2. Sitagliptin in Kombination mit Metformin 3. Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus; weitere Details (siehe 4.2.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte (siehe 4.2.2)
E5	Studientypen	RCTs
E6	Studiendauer	Erhaltungsphase ≥ 16 Wochen
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)	
A4	Gepoolte Analysen	

Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

Bei Studien, deren populationsbezogene Ein- / Ausschlusskriterien bzw. Vorgaben für die Behandlung der Patienten die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht explizit abbilden (z. B. keine Vorgabe einer Altersgrenze in der Studie), werden die innerhalb der Studie beschriebenen Angaben zur Population und Behandlung betrachtet (z. B. Anteil an Patienten, die außerhalb der für die Nutzenbewertung geforderten Altersgrenze liegen). Studien, bei denen diese Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nur zum Teil erfüllt sind, werden nur dann in den Bericht eingeschlossen, wenn nicht davon auszugehen ist, dass durch die unvollständige Erfüllung der entsprechenden Kriterien die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst werden. Dies kann bspw. in Studien vorliegen, in denen ein geringer Anteil an Patienten eingeschlossen ist, die nicht die geforderte Vorbehandlung erhalten haben. Der Ein- bzw. Ausschluss dieser Studien wird jeweils begründet [8].

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 Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt auch anhand indirekter Vergleiche, weshalb eine bibliographische Literaturrecherche notwendig ist. Die bibliographische Literaturrecherche wird in folgenden Datenbanken durchgeführt: in den vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) angebotenen Versionen von Current Contents Medizin, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effect, Cochrane Database of Systematic Reviews, Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA-Datenbank), Health Technology Assessment (HTA) Datenbank, National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database, Medline, International Pharmaceutical Abstracts, Embase, Embase Alert, BIOSIS preview, Derwent Drug File, und SciSearch. In jeder Datenbank wird einzeln gesucht. Die Suchstrategien für diese Datenbanken sind in einheitlichen Blöcken aufgebaut. Die Blöcke sind aus der Art der Behandlung (Linagliptin und Sitagliptin) und – soweit sinnvoll – dem Studientyp RCT aufgebaut. Für Medline und Embase werden aktuelle validierte Filter verwendet (siehe Anhang 4-A). Für Medline, Embase, BIOSIS preview und SciSearch werden die Datenbanken mit dem Zeitsegment ab dem Jahr 1995 und für Derwent Drug File die Datenbank mit dem Zeitsegment ab dem Jahr 1990 (eine Datenbank mit dem Zeitsegment ab dem Jahr 1995 gibt es nicht; ab dem Jahr 1990 ist das neueste Zeitsegment) gewählt. Das Zeitsegment ab dem Jahr 1995 ist ausreichend, da die frühesten in clinicaltrials.gov dokumentierten Phase I und Phase II Studien zu Sitagliptin im Jahr 2003

begannen [14-17]. Weitere Einschränkungen der Recherche werden nicht vorgenommen. Es wird eine gemeinsame Suche für die drei Unterfragestellungen und nach Studien zu Linagliptin und Sitagliptin durchgeführt. Eine detaillierte Beschreibung der Suchstrategien in den genannten Datenbanken erfolgt in Anhang 4-A. Duplikate wurden zuerst elektronisch und anschließend händisch entfernt.

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.

Die Suche wird entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das ICTRP Search Portal, ein Suchportal der WHO, durchgeführt. Die Suche wird in jedem Studienregister einzeln durchgeführt. Im Rahmen dieser Suche werden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es werden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Es wird eine gemeinsame Suche für die drei Unterfragestellungen und getrennt nach Studien zu Linagliptin und Sitagliptin durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie wird in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Studien aus dem Ergebnis der Recherchen entsprechend der Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3 erfolgt von zwei Personen unabhängig voneinander. Diese stützen sich in ihrer Entscheidung dabei auf die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2). Voneinander abweichende Meinungen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion aufgelöst.

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 Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgt separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-G):

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Aspekte

Das ITT-Prinzip wird im Einklang mit den IQWiG-Bewertungen zu Typ 2 Diabetes mellitus u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil in der

Auswertung <10 % und der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen <5%-Punkte beträgt (siehe dazu [7, 8, 18]).

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

Zur Bewertung eines Endpunktes wird für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotential endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt als hoch bewertet. Abweichungen davon werden begründet.

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise. Für nicht randomisierte Studien werden für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgt bei den selektierten randomisierten kontrollierten Studien entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste [19] zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items [20]. Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der unverzerrten Aussagekraft der Studien sind die angewandten Methoden zur Bestimmung der Fallzahl, das Vorgehen zur Randomisierung, die Implementierung der Randomisierungssequenz, die Aufteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die adäquate Anwendung statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Die Darstellung der Ergebnisse lässt sich anhand der Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten beurteilen. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung müssen klar und anschaulich beschrieben sein. Zudem ist der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, relevant, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14).

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.

Die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2. anhand bestimmter Charakteristika der Studienpopulation sowie anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten.

Die Patientencharakteristika werden beschrieben durch:

- Alter in Jahren
- Geschlecht (männlich / weiblich)

- Diabetesdauer in Jahren
- HbA1c in Prozent (inkl. SD)
- BMI in kg/m² (inkl. SD)
- Gewicht in kg (inkl. SD)
- Stadium der Niereninsuffizienz
- Potentielle Sulfonylharnstoffunverträglichkeit
- Anzahl der Studienabbrecher (Anzahl und Prozent)

Zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten liegen mindestens in einer der eingeschlossenen Studien Ergebnisse vor:

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes
- HbA1c
- stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

Verlängerung des Überlebens

- Gesamtmortalität

Verbesserung der Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit

Verringerung von Nebenwirkungen

- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte kardiale Ereignisse

- Unerwünschte vaskuläre Ereignisse
- Gewichtsveränderung (als UE)

Patientenrelevanz

Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach §35a SGB V definiert den patientenrelevanten Effekt in §3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [3]. Im Bezug auf eine Verlängerung des Überlebens wurde die Gesamtmortalität berücksichtigt.

Im Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer wurden

- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes
- HbA1c
- stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

berücksichtigt.

Im Bezug auf eine Verbesserung der Lebensqualität wurden

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit

berücksichtigt.

Unter der Verringerung von Nebenwirkungen wurden folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte kardiale Ereignisse
- Unerwünschte vaskuläre Ereignisse

- Gewichtsveränderung (als UE)

Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Um eine praxisrelevante Beurteilung des unerwünschten Auftretens von Hypoglykämien zu gewährleisten, wird die langfristige Blutzuckersenkung bei der Bewertung von Hypoglykämien berücksichtigt [7, 21]. Der HbA1c-Wert ist ein Maß für den mittleren Blutzuckerwert der letzten acht Wochen (mittleres Alter der Erythrozyten). Hypoglykämien und der HbA1c-Wert stehen in einem engen Zusammenhang. Ein niedriger HbA1c-Wert ist mit einer erhöhten Rate von Hypoglykämien assoziiert. Man kann die patientenrelevanten Zielgrößen „HbA1c“ und „Hypoglykämierate“ also nicht getrennt voneinander betrachten [22]. Die gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien wird vom IQWiG zudem in verschiedenen Nutzenbewertungen als patientenrelevant für die Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus bezeichnet. [7, 18]

HbA1c

Verschiedene Studien sowie der Rapid Report des IQWiG zu Exenatide bezeichnen die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus drei Gründen als relevant [13, 23-25]:

- als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie
- als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden
- zur Interpretation der Hypoglykämien.

Aus den oben genannten Gründen wird der HbA1c-Wert als valider Surrogatendpunkt gesehen und lässt Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zu. Weitere Angaben zur Validität des HbA1c-Wertes als Surrogatendpunkt finden sich in Abschnitt 4.5.4.

Stationäre Behandlungen aus diabetesbezogener oder anderer Ursache sowie unerwünschte Ereignisse wurden in mehreren IQWiG-Berichten in der Indikation Diabetes mellitus als patientenrelevante Endpunkte betrachtet [7, 8].

Die Gewichtsveränderung wird als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet [7].

Validität der Erfassung von Hypoglykämien:

Bei der Erfassung der Hypoglykämien hat die Definition für ein hypoglykämisches Ereignis einen großen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse. Dabei ist es wichtig,

den Spielraum für eine subjektive Interpretation und damit eine gewollte oder ungewollte Einflussnahme zu begrenzen. [7]

Hypoglykämische Ereignisse werden in den Studienberichten der Linagliptin-Studien folgendermaßen definiert:

- Asymptomatische Hypoglykämie: Hypoglykämie wird nicht von den üblichen Symptomen begleitet, aber der Blutzuckerspiegel sinkt auf $\leq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL)
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Blutzuckerspiegel zwischen $\geq 3,0$ mmol/L und $\leq 3,9$ mmol/L (≥ 54 mg/dL und ≤ 70 mg/dL); Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet.

Diese Art der Hypoglykämien werden für die Linagliptin-Studien „nicht-schwerwiegende, gesamt I“ genannt.

- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Blutzuckerspiegel von $< 3,0$ mmol/L (< 54 mg/dL): Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet, der Patient benötigt aber noch keine Fremdhilfe.

Diese Art der Hypoglykämien werden für die Linagliptin-Studien „nicht-schwerwiegende, gesamt II“ genannt.

- Schweres hypoglykämisches Ereignis: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.

Diese Art der Hypoglykämien wird für die Linagliptin-Studien „schwer/schwerwiegend gesamt“ genannt. [26-29]

Die Definitionen für die asymptomatische und die dokumentierte symptomatische Hypoglykämie beinhalten die Messung der Plasmaglukosekonzentration. Eine gewollte oder ungewollte Einflussnahme bzw. eine subjektive Interpretation des Ereignisses lässt sich dadurch bereits auf Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch die Patienten einschränken. Die Definition für ein schweres hypoglykämisches Ereignis schränkt die Hilfe einer dritten Person klar auf die aktive Gabe von Kohlenhydraten, Glucagon oder wiederbelebende Maßnahmen ein und lässt damit wenig Spielraum für eine subjektive Interpretation des Ereignisses durch gewollte oder ungewollte Einflussnahme.

In den Publikationen zu den Sitagliptin-Studien wurden hypoglykämische Ereignisse nicht definiert. [30-33]

Validität der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit:

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird anhand des EuroQol (EQ-5D) Fragebogens gemessen. Der EQ-5D deckt als generisches Messinstrument alle relevanten Teilbereiche der allgemeinen Lebensqualität ab. Dabei erfasst er folgende Dimensionen, die mit jeweils drei möglichen Stufen bewertet werden:

- Beweglichkeit/ Mobilität
- Für sich selbst sorgen
- Allgemeine Tätigkeiten
- Schmerzen / körperliche Beschwerden
- Angst / Niedergeschlagenheit [13]

Der EQ-5D-Index wurde bereits in mehreren Studien mit der Indikation Typ 2 Diabetes mellitus zur Erfassung der Lebensqualität angewandt und stellt ein validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Typ 2 Diabetes mellitus dar. [13]

EQ-5D wird als validiertes Instrument in den meisten aktuellen Studien verwendet und wurde zudem in zahlreiche Sprachen übersetzt. Aktuell existieren 102 offizielle Versionen, die für verschiedene Länder und Regionen angepasst wurden.[34] Die hier vorliegenden Studien wurden in verschiedenen Ländern durchgeführt. [26-29] Mit Ausnahme von Korea liegen für alle Länder offizielle Übersetzungen der EQ-5D Fragebögen vor. Die Übersetzung für Korea wird derzeit vom EuroQol Group's Translation Committee ratifiziert. [34]

Zur Messung der Therapiezufriedenheit wurde ein krankheitsspezifisches Messinstrument herangezogen. Der Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Statusversion (DTSQs, ©Bradley 1993, letzte Revision 1994) erfasst die Therapiezufriedenheit anhand von drei Dimensionen:

- Behandlungszufriedenheit
- Hyperglykämiewahrnehmung
- Hypoglykämiewahrnehmung

Die Behandlungszufriedenheit wird anhand von 6 Items erfasst, Hyper- und Hypoglykämiewahrnehmung jeweils anhand von einem Item. [28]

Der DTSQs ist validiert und kann zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Aus verschiedenen Nutzenbewertungen lässt sich zudem schließen, dass das Messinstrument in Studien mit der Indikation Typ 2 Diabetes mellitus häufig zur Erfassung der Therapiezufriedenheit angewandt wird. [7, 13, 18] Der DTSQs wurde zudem von der WHO und der Internationalen Diabetesgesellschaft zur Messung von Ergebnissen der Diabetesbehandlung empfohlen. [28]

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

Die vorliegenden Studien werden, sofern dies inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheint, mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Die Meta-Analysen werden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten und als Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten durchgeführt.

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.

Für die statistische Auswertung werden vor allem Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. In den Linagliptin-Studien wird die ITT-Analyse als Analyse des FAS beschrieben. Somit werden für die Linagliptin-Studien die Ergebnisse des FAS herangezogen. Die Verwendung des FAS ist konform mit der Leitlinie der EMA [35].

Sollten die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung nicht vorliegen, werden diese eigenständig berechnet oder näherungsweise bestimmt: Die fehlende Standardabweichung (SD) wird aus dem Standardfehler (SE) und dem Stichprobenumfang (Zahl der Patienten in der Auswertung; N) berechnet: $SD = SE \cdot \sqrt{N}$; der fehlende SE wird aus dem 95%-Konfidenzintervall berechnet:

$SE = (\text{oberer Grenzwert} - \text{unterer Grenzwert}) / 3,92$.

Bei kontinuierlichen Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden die Meta-Analysen mittels Odds Ratio durchgeführt.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden zusammenfassend mittels Forest Plots dargestellt. Daraufhin wird die Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Testes auf Vorliegen von Heterogenität eingeschätzt. Bei einer nicht bedeutsamen Heterogenität wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervalle dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in Ausnahmefällen gepoolt. Zudem wird untersucht, durch welche Faktoren (methodische und klinische) diese Heterogenität verursacht werden könnte.

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.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wird die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ verwendet, wenn sich die Studien

diesbezüglich unterscheiden. Dadurch wird die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Einstufung des Verzerrungspotentials eingeschätzt.

Soweit sinnvoll werden als Sensitivitätsanalysen zusätzlich Modelle mit festen Effekten verwendet.

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.

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar - für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Vorliegen von Spätkomplikationen bei Studienbeginn
- Diabetesdauer
- HbA1c zu Studienbeginn
- Begleiterkrankungen
- Stadium der Niereninsuffizienz
- Potentielle Sulfonylharnstoff-Unverträglichkeit
- Zusätzliche blutzuckersenkende Therapie

Subgruppenanalysen für weitere Merkmale als die oben aufgelisteten werden nur dann betrachtet, wenn diese Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte in den Studien a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt wurden (diese Studien werden im Rahmen der Datenextraktion gekennzeichnet).

Unter Subgruppen werden Teilpopulationen von Patienten verstanden, die eine spezifische Ausprägung eines Merkmals aufweisen (z. B. einer bestimmten Altersgruppe angehören). [36]

Zur Bewertung des Nutzens hinsichtlich einzelner Subgruppen werden folgende Arten von Studien herangezogen: Studien, die ausschließlich eine bestimmte Gruppe von Patienten betrachteten, indem die Ausprägung des jeweiligen Merkmals als Ein- bzw. Ausschlusskriterium für die Studienpopulation zugrunde gelegt wurde bzw. die Intervention in der Studie darstellte (z. B. Studien ausschließlich mit Patienten mit Niereninsuffizienz) [36] sowie Studien mit relevanten Subgruppenanalysen.

Zur Prüfung von Effektmodifikatoren wird bei Vorliegen einer ausreichenden Zahl von Studien eine Meta-Regression durchgeführt. Ansonsten erfolgt die Prüfung anhand von Interaktionstermen aus bestehenden Regressionsanalysen. Liegen solche Regressionsanalysen nicht vor, werden die Ergebnisse für die Subgruppen mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst. Zunächst wird die Heterogenität aller Studien zusammen mit dem Berechnungsverfahren basierend auf Cochran's Q Statistik getestet. Ist der p-Wert größer als 0,05, kann von der Homogenität der Gruppen ausgegangen werden. Ist $p < 0,05$ werden Paarvergleiche mit Signifikanz für $p = 0,2$ durchgeführt [37].

Das Alter der Diabetespatienten wurde in den Linagliptinstudien anhand der Leitlinie der EMA zur klinischen Forschung von Medizinprodukten bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in folgende Subgruppen eingeteilt:

- Patienten <65 Jahre
- Patienten mit 65-74 Jahren
- Patienten ≥ 75 Jahre. [10]

Für die Trennpunkte des Baseline HbA1c-Wertes und der Diabetesdauer wurden in den Leitlinien von EMA und der Food and Drug Administration (FDA) keine konkreten Vorgaben gefunden. In den Linagliptin-Studien wurden die folgenden Trennpunkte verwendet:

Für den Baseline HbA1c-Wert wurden vier verschiedene Varianten für Subgruppen verwendet.

Variante 1:

- < 7,0%
- 7,0% - < 8,0%
- 8,0% - < 9,0%
- $\geq 9,0\%$

Variante 2:

- < 7,5%
- 7,5% - < 8,0%
- 8,0% - < 9,0%
- $\geq 9,0\%$

Variante 3:

- < 8,5%
- $\geq 8,5\%$

Variante 4:

- < 8,0%

- $\geq 8,0\%$

Diese Kategorien wurden im Trial Statistical Analysis Plan (TSAP) der Studien a priori festgelegt.

Die Diabetesdauer wurde in den Linagliptinstudien in drei Subgruppen unterteilt:

- Bis 1 Jahr
- > 1 bis 5 Jahre
- > 5 Jahre

Diese Kategorien wurden im TSAP der Studien a priori festgelegt.

In den Sitagliptinstudien findet sich keine Begründung für die Wahl der Trennpunkte für die Subgruppenanalysen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zurzeit liegen keine direkt vergleichenden Studien von Linagliptin und Sitagliptin vor. Wenn ein Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin notwendig und relevant ist, läßt er sich z.Z. nur auf der Basis indirekter Vergleiche führen. Dann werden adjustierte indirekte Vergleiche unter der Verwendung der von Bucher et al. sowie der CADTH [1, 2] beschriebenen Methode durchgeführt.

Das von Bucher et al. vorgeschlagene Modell basiert auf der prinzipiellen Annahme, dass die relative Effektivität der jeweiligen Behandlung in allen Studien gleich ist, daher ist auf die Vergleichbarkeit der Behandlungspopulationen der Studien besonders zu achten [1].

Für den indirekten Vergleich werden – bei weitgehend vergleichbarer Basistherapie - Studien mit einem für Lina- und Sitagliptin gemeinsamen Komparator (Placebo) aus dem Studienpool (siehe Tabelle 4-4) herangezogen.

Liegen mehrere Studien für den Vergleich Linagliptin vs. Placebo und Sitagliptin vs. Placebo vor, werden im ersten Schritt Meta-Analysen (analog zu 4.2.5.3) für die betrachteten Endpunkte durchgeführt.

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

Die Ergebnisse der Meta-Analysen für Linagliptin vs. Placebo und Sitagliptin vs. Placebo für den jeweiligen Endpunkt werden zu einem Gesamteffektschätzer für den indirekten Vergleich Linagliptin vs Sitagliptin zusammengefasst. Die Varianz des Gesamteffektschätzers für den indirekten Vergleich wird durch die Addition der Varianzen der beiden Effektschätzer aus den Meta-Analysen berechnet [38].

Für die dichotomen Effektmaße Odds Ratios werden dabei die Effektschätzer sowie die Konfidenzintervallober- und -untergrenzen erst logarithmiert, dann subtrahiert bzw. addiert, und anschließend potenziert, um den Gesamteffektschätzer mit seinem entsprechenden Konfidenzintervall für den indirekten Vergleich zu ermitteln. Für kontinuierliche Effektmaße wird mit nicht logarithmierten Effektschätzern und Konfidenzintervallgrenzen gerechnet [38].

Im Rahmen der indirekten Vergleiche werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Einfluss von potentiell unterschiedlichen Patienten- und ggf. Studiencharakteristika auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs untersuchen. Dazu werden Studien, die sich bezüglich der Patienten- und ggf. Studiencharakteristika stärker von den anderen, im Basisfall berücksichtigten Studien unterscheiden, in die Sensitivitätsanalysen eingeschlossen.

Die adjustierten indirekten Vergleiche werden - soweit durchführbar - zusätzlich für die vordefinierten Subgruppen (s. Kapitel 4.2.5.5) durchgeführt.

Die indirekten Vergleiche werden unter der Verwendung der Software der CADTH durchgeführt (<http://www.cadth.ca/en/resources/itc-user-guide>). Die verwendete Software wurde von der CADTH bei einem externen Dienstleister in Auftrag gegeben. Daher hat die CADTH keine Berechtigung, Details des Programmcodes an Dritte weiterzugeben. Die Formeln, auf denen die Berechnungen der indirekten Vergleiche anhand von Odds-Ratios und mittlerer Abweichung basieren, sind im Bericht des CADTH zu indirekten Vergleichen in Meta-Analysen im Appendix A unter den Abschnitten A.3 (Model for Indirect Comparisons of Odds Ratios (OR)) und A.7 (Model for Indirect Comparisons of Mean Difference (MD)) näher beschrieben [2, 39].

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen

Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)

– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)

– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung ^a	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Komplett abgeschlossene RCTs				
1218.2 /n.a.	Ja	abgeschlossen	2 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 12 Tage Behandlung	Linagliptin 1mg Linagliptin 2,5mg Linagliptin 5mg Linagliptin 10mg Placebo
1218.3/ n.a.	Ja	abgeschlossen	2 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 28 Tage Behandlung	Linagliptin 2,5mg Linagliptin 5mg Linagliptin 10mg Placebo
1218.5/ NCT00328172	Ja	abgeschlossen	6 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 12 Wochen Behandlung 2 Wochen Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 0,5mg, Linagliptin 2,5mg Linagliptin 5mg Placebo offener Metformin Behandlungsarm
1218.6/ NCT00309608	Ja	abgeschlossen	6 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 12 Wochen Behandlung 2 Wochen Nachbeobachtungs-Phase	Metformin + - Linagliptin 1mg - Linagliptin 5mg - Linagliptin 10mg - Placebo - offener Glimperid Behandlungsarm
1218.12/ EudraCT 2004-004979-11	Ja	abgeschlossen	2 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 4 Wochen Behandlung 2-3 Wochen Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 0,5mg Linagliptin 2,5mg Linagliptin 10mg Placebo
1218.15/ NCT00641043	Ja	abgeschlossen	4 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg + Pioglitazon 30mg Placebo + Pioglitazon 30 mg
1218.16/ NCT00621140	Ja	abgeschlossen	4 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung, 2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg Placebo
1218.17/ NCT00601250	Ja	abgeschlossen	4 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung 1 Woche	Linagliptin 5mg + Metformin Placebo + Metformin

Studienbezeichnung ^a	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			Nachbeobachtungs-Phase	
1218.18/ NCT00602472	Ja	abgeschlossen	2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg + Metformin + Sulfonylharnstoff Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff
1218.20/ NCT00622284	Ja	abgeschlossen	6 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in, 104 Wochen Behandlung , 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg + Metformin Glimepirid 1-4mg + Metformin
1218.23/ NCT00654381	Ja	abgeschlossen	2 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 12 Wochen Behandlung (Periode 1) 14 Wochen Behandlung (Periode 2) 26 Wochen Extension (Periode 3) 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Periode 1: Linagliptin 5mg Linagliptin 10mg Placebo Voglibose 0,2mg [3x täglich] Periode 2: Linagliptin 5 mg Linagliptin 10mg Voglibose 0,2mg [3x täglich] Periode 3: Linagliptin 5mg Linagliptin 10mg
1218.35/ NCT00819091	Ja	abgeschlossen	4 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung mit einem zweiten oralen Antidiabetikum neben Sulfonylharnstoff 2 Wochen Placebo-Run-in, 18 Wochen Behandlung , 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg + Glimepirid Placebo + Glimepirid
1218.37/ NCT00716092	Ja	abgeschlossen	2 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 4 Wochen Behandlung 2 Wochen Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg Sitagliptin 100mg
1218.40/ NCT00736099	Ja	abgeschlossen	78 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Offene Weiterbehandlung Studien 1218.15- .18 Linagliptin 5mg als Monotherapie oder abhängig von der primären Studie in Kombination mit Metformin, Pioglitazon oder Metformin + Glimepirid

Studienbezeichnung ^a	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1218.43/ NCT00800683	Ja	abgeschlossen	2 Wochen Placebo-Run-in 12 Wochen Behandlung mit unveränderter Hintergrundtherapie, 40 Wochen Behandlung mit veränderbarer Hintergrundtherapie 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg Placebo
1218.46/ NCT00798161	Nein	abgeschlossen	4 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 2,5mg + Metformin 500mg [2x täglich]. Linagliptin 2,5mg + Metformin 1000mg [2x täglich] Linagliptin 5mg [1x täglich] + Metformin 500mg [2x täglich] Linagliptin 5 mg [1x täglich] + Metformin (1000mg) [2x täglich] offene Behandlung bei Pat. mit baseline HbA1c \geq 11% mit Linagliptin 2,5mg + Metformin 1000mg [2x täglich]
1218.50/ NCT00740051	Ja	abgeschlossen	4 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 18 Wochen Behandlung (Periode 1 vs. Placebo) 34 Wochen Behandlung (Periode 2 - verblindeter Wechsel von Placebo auf Glimeperid) 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Periode 1: Linagliptin 5mg Placebo Periode 2: Linagliptin 5mg Glimeperid 1-4mg

Studienbezeichnung ^a	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1218.62/ NCT01012037	Ja	abgeschlossen	4 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo-Run-in 12 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 2,5mg + Metformin [2x täglich] Linagliptin 5mg [1x täglich] + Metformin [2x täglich] Placebo+Metformin [2x täglich]
Abgeschlossene RCTs mit laufenden Auswertungen				
1218.52/ NCT00915772	Nein	Studie abgeschlossen, in Auswertung	54 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 2,5mg + Metformin 500mg [2x täglich] Linagliptin 2,5mg + Metformin (1000 mg) [2x täglich] (Fortsetzung der Studie 1218.46)
Laufende RCTs				
1218.36/ NCT00954447	Nein	laufend	2 Wochen Placebo Run-in 52 Wochen Behandlung; bis zu weiteren 78 Wochen doppel-blind placebokontrollierte Verlängerung bis der letzte Patient 52 Wochen erreicht hat; 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg zusätzlich zu Basal Insulin. Placebo zusätzlich zu Basal Insulin
1218.56/ NCT01342484	Nein	laufend	2 Wochen Placebo run-in 12 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 1mg Linagliptin 5mg Placebo
1218.61/ NCT00996658	Nein	laufend	2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg + Metformin + Pioglitazon Placebo + Metformin+ Pioglitazon
1218.63/ NCT01084005	Nein	laufend	2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung, 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg Placebo
1218.64/ NCT01087502	Nein	laufend	2 Wochen Placebo Run-in 12 Wochen Behandlung (Periode 1 vs. Placebo) 40 Wochen Behandlung (Periode 2 - verblindeter Wechsel von Placebo auf Glimpirid) 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Periode 1: Linagliptin 5mg Placebo Periode 2: Linagliptin 5mg Glimpirid 1-4mg

Studienbezeichnung ^a	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1218.65/ NCT01215097	Nein	laufend	4 Wochen Wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg Placebo Metformin-hintergrundtherapie
1218.66/ NCT01214239	Nein	laufend	4 Wochen Wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung , 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg Placebo
1218.74/ NCT01243424	Nein	laufend	2 Wochen Placebo Run-in 400 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg Glimepirid 1-4mg Monotherapie oder in Kombination mit Hintergrundtherapie
1218.75/ NCT01194830	Nein	laufend	2 Wochen Placebo Run-in 24 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg Placebo
1218.78/ NCT01204294	Nein	laufend	2 Wochen Placebo Run-in 52 Wochen Behandlung 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5mg in Kombination mit zugelassener Medikation
1264.3/ NCT01183013	Nein	laufend	4 Wochen wash-out, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo Run-in 30 Wochen Behandlung (Periode 1) und 54 Wochen Behandlung (Periode 2) , 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Periode 1: Linagliptin 5mg + Pioglitazon 15mg Linagliptin 5mg + Pioglitazon 30mg Linagliptin 5mg + Pioglitazon 45mg Pioglitazon 15mg Pioglitazon 30mg Pioglitazon 45mg Linagliptin 5mg Periode 2: Linagliptin 5mg + Pioglitazon 30mg Linagliptin 5mg + Pioglitazon 45mg Pioglitazon 30mg Pioglitazon 45mg

a: BI- Studiennummer / Studienregister-Studiennummer (bevorzugt von clinicaltrials.gov)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 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.

Tabelle 4-1 hat Stand der Information vom 15.07.2011.

Keine der angefangenen Studien wurde abgebrochen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1218.2	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.3	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.5	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.6	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.12	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.15	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Linagliptin wurde in Kombination mit Pioglitazon untersucht). Die Pivotal-Studie mit der Studiennummer 1218.15 zeigte einen signifikant höheren Unterschied in der Senkung des HbA1c-Wertes von Linagliptin und Pioglitazon gegenüber Placebo und Pioglitazon. Zudem zeigte die Studie einen signifikanten Unterschied in der Senkung des Nüchtern-Blutzuckers zugunsten von Linagliptin und Pioglitazon in der Patientengruppe, in der ein Basiswert und mindestens ein HbA1c-Wert während der Behandlung vorlagen. Die Details zu dieser Studie befinden sich in Modul 5.
1218.16	Kriterium E2 Intervention („Patienten mit Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikationen“) nicht erfüllt. Die Pivotal-Studie mit der Studiennummer 1218.16 zeigte einen signifikanten Unterschied in der Senkung des HbA1c-Wertes von Linagliptin gegenüber Placebo. Dieser Effekt/Wirkung war zudem über die verschiedenen Subgruppen konsistent. Linagliptin zeigte außerdem eine bessere Wirkung hinsichtlich der Senkung des Nüchtern-Blutzuckers. Die Details zu dieser Studie befinden sich in Modul 5.
1218.20	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt (Vergleichsgruppe Glimperid+Metformin).
1218.23	Kriterien E2 Intervention („Patienten mit Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikationen“) und E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1218.35	Kriterium E2 Intervention (Linagliptin wurde in Kombination Glimperid untersucht) nicht erfüllt; Die Pivotal-Studie mit der Studiennummer 1218.35 zeigte einen signifikanten Unterschied in der Senkung des HbA1c-Wertes von Linagliptin gegenüber Placebo als Add-On-Therapie zu Sulfonylharnstoff. Die adjustierte mittlere Veränderung des 2h-postprandialen Blutzuckerwertes zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied zugunsten von Linagliptin. Des Weiteren erreichten Patienten bei Behandlung mit Linagliptin häufiger die Behandlungsziele als mit Placebo. 14,7% der Patienten mit einem HbA1c-Wert über 7% erreichten nach 18 Wochen Behandlung den Zielwert von weniger als 7%, gegenüber 3,7% der Patienten in der Placebogruppe. Die Details zu dieser Studie befinden sich in Modul 5.
1218.36	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.37	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.40	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt (kein Placeboarm)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1218.43	Kriterium E2 Intervention und E3 Komparator nicht erfüllt (Linagliptin 5 mg vs. Placebo auf Insulin/Sulfonylharnstoff-Hintergrundtherapie wurde untersucht). Die Pivotal-Studie mit der Studiennummer 1218.43 zeigte anhaltende und aussagekräftige Wirksamkeit über 52 Wochen hinweg bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Linagliptin wies zudem eine höhere Verträglichkeit und kein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie auf. Die Details zu dieser Studie befinden sich in Modul 5.
1218.46	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt (kein Placebo in Kombination mit Metformin Arm)
1218.52	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.56	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.61	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.62	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.63	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.64	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.65	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.66	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.74	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.75	Studie noch nicht abgeschlossen
1218.78	Studie noch nicht abgeschlossen
1264.3	Studie noch nicht 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.

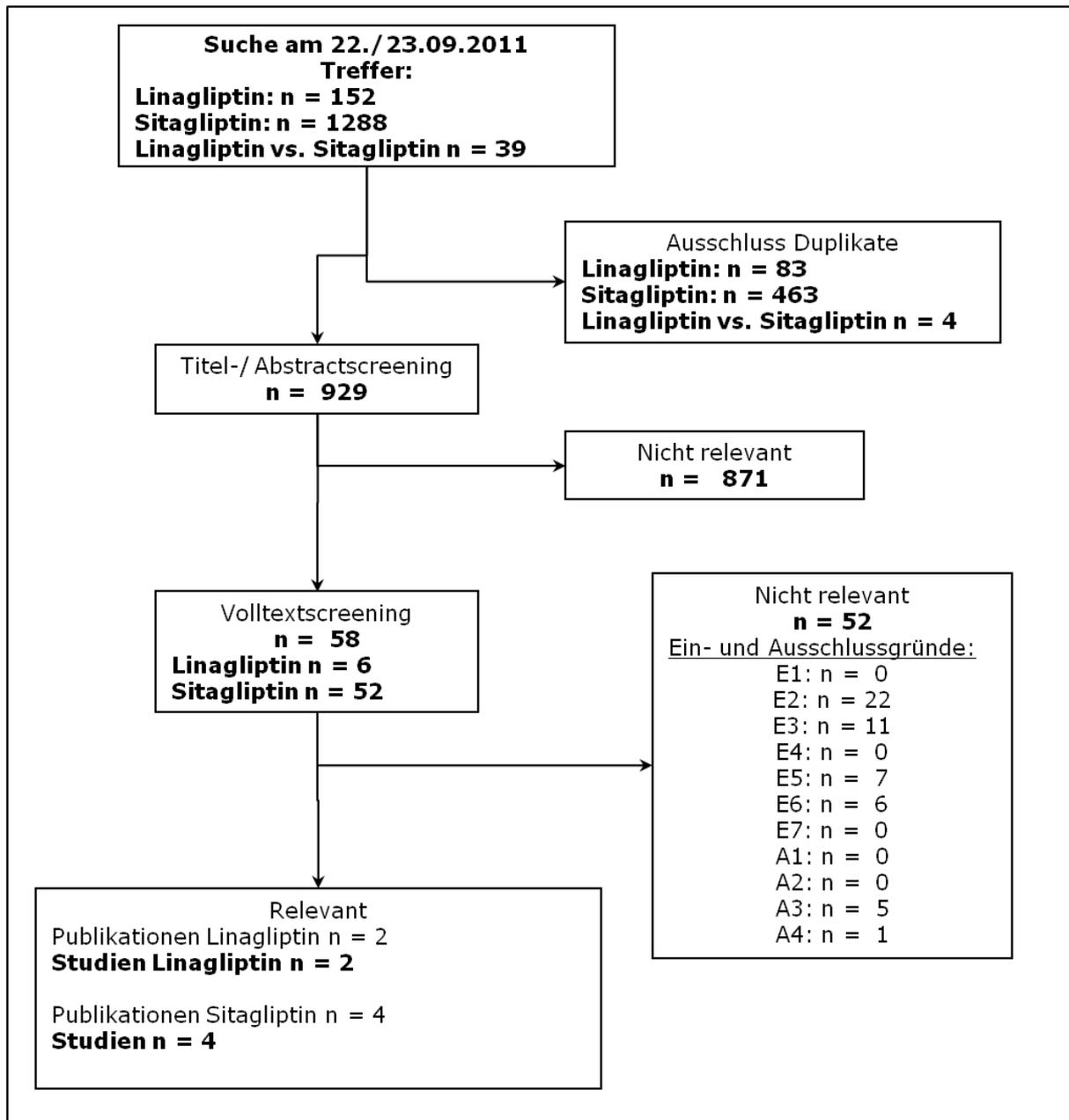


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe

Tabelle 4-1) 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 4-3: 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)
1218.17	clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [40, 41]	ja	Ja
1218.18	clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [42, 43]	Ja	Ja
1218.50	clinicaltrials.gov [44], ICTRP, Suchportal der WHO [45]	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 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 4-4: 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])
Monotherapie						
1218.50	Ja	Ja	Nein	Ja [26, 29, 46, 47]	Ja clinicaltrials.gov [44] ICTRP, Suchportal der WHO [45]	Nein
Kombination mit Metformin						
1218.17	Ja	Ja	Nein	Ja [27, 48]	Ja clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [40, 41]	Ja [49]
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff						
1218.18	Ja	Ja	Nein	Ja [28, 50]	Ja clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [42, 43]	Ja [51]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Monotherapie						
1218.50	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel	Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$, Typ 2 Diabetes mellitus und ungenügender Blutzuckerkontrolle (HbA1c nach Wash-out vorheriger Medikation $\geq 6,5$ bis $9,0$ %; und ein HbA1c bei Patienten ohne vorheriger Medikation von $\geq 7,0$ bis $\leq 10,0$ %), für die eine Therapie mit Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist	Linagliptin 5mg (n=151) Placebo (n=76)	Patienten, die vorher mit einem OAD behandelt wurden: Run-in (inkl 4 Wochen Wash-out): 6 Wochen Patienten, die vorher nicht mit einem OAD behandelt wurden: Run-in: 2 Wochen Behandlung (Erster Teil der Studie, Studienteil mit Placebovergleich): 18 Wochen	Multi-Center an 53 Studienorten in 7 Ländern (Kanada, Mexiko, Philippinen, Rumänien, Russland, Ukraine und USA) Juni 2008 bis August 2010	Primärer Endpunkt: - Änderung des HbA1c gegenüber Baseline nach 18 Wochen; Sekundäre Endpunkte: nach 18 Wochen Behandlung gegenüber Baseline - Gewichtsveränderung - Lebensqualität - Hospitalisierung Sicherheit: - Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) (z.B. Hypoglykämien) - Abbruch aufgrund von UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Kombination mit Metformin						
1218.17	RCT, multizentrisch, multinational, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, in Parallelgruppen	Patienten zwischen ≥ 18 und < 80 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Kontrolle des Blutzuckers (HbA1c $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$) trotz Metformin-Therapie ≥ 1.500 mg/Tag	Linagliptin 5mg (n=524) Placebo (n=177)	Wash-out-Phase 6 Wochen (4 Wochen plus 2 Wochen offene Placebo-Run-in-Phase) bei Vorbehandlung mit Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum; 2 Wochen Placebo-Run-in-Phase bei Patienten mit Monotherapie mit Metformin. 24 Wochen doppelblinde Behandlungsphase. 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase nach Beendigung der Studienbehandlung.	82 Studienzentren in Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika. Januar 2008 bis Mai 2009	Primärer Endpunkt: - HbA1c-Veränderung von Baseline zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte: nach 24 Wochen Behandlung gegenüber Baseline - Gewichtsveränderung - Lebensqualität - Therapiezufriedenheit - Hospitalisierung Sicherheit: - Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) (z.B. Hypoglykämien) - Abbruch aufgrund von UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff						
1218.18	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert	Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus, BMI \leq 40 und ungenügender Blutzuckerkontrolle (HbA1c \geq 7% und \leq 10%) trotz Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Linagliptin 5mg (n=793) Placebo (n=265)	Run-in (offen): 2 Wochen vor Randomisierung, Behandlung 24 Wochen, 1 Woche Nachbeobachtungs- Phase	100 Studien-Center in 11 Ländern: Argentinien, Belgien, Kanada, China, Deutschland, Korea, Philippinen, Russland, Taiwan, Türkei, UK Februar 2008 bis Mai 2009	Primärer Endpunkt: - HbA1c-Änderung Woche 24 im Vergleich zu Baseline Sekundäre Endpunkte: nach 24 Wochen Behandlung gegenüber Baseline - Gewichtsveränderung - Lebensqualität - Therapiezufriedenheit - Hospitalisierung Sicherheit: - Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) (z.B. Hypoglykämien) - Abbruch aufgrund von UEs
[HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins						
Quellen: Clinical Study Report (CSR) 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linagliptin- bzw. Sitagliptin-Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Monotherapie					
1218.50	Täglich eine Tablette 5 mg Linagliptin	Täglich eine Tablette Placebo	Keine Vorbehandlung: Placebo: n = 38 (52,1%) Linagliptin: n = 81 (55,1%) Vorbehandlung mit OADs: Placebo: n = 35 (47,9%) Linagliptin: n = 66 (44,9%)	Open-label Placebo Run-in-Phase; diese startete zwei Wochen vor Studienbeginn und beinhaltete eine Behandlung mit Placebo	Die Einnahme weiterer antidiabetischer Medikamente war (bis auf die Rescue-Therapie) während der Studie nicht erlaubt.
Kombination mit Metformin					
1218.17	Nach 4-wöchiger Wash-out-Phase (mit Metformin plus anderen Antidiabetika vorbehandelte Patienten) und 2-wöchiger offener Placebo-Run-in-Phase (alle Patienten): 24 Wochen doppelblinde Behandlung mit Linagliptin 5 mg/Tag und Metformin ≥ 1.500 mg/Tag	Nach 4-wöchiger Wash-out-Phase (mit Metformin plus anderen Antidiabetika vorbehandelte Patienten) und 2-wöchiger offener Placebo-Run-in-Phase (alle Patienten): 24 Wochen doppelblinde Behandlung mit Placebo 1 Tbl./Tag und Metformin ≥ 1.500 mg/Tag	Metformin ≥ 1.500 mg/Tag als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika. Vorbehandlung mit Metformin (Monotherapie): Placebo: n = 121 (69,1%) Linagliptin: n = 351 (68,4%) Vorbehandlung mit Metformin in Kombination mit einem OAD: Placebo: n = 54 (30,9%) Linagliptin: n = 162 (31,6%)	2 Wochen Stabilisierungsphase der Behandlung mit Metformin	Metformin in der Dosierung der Vorbehandlung (≥ 1.500 mg/Tag). Rescue-Medikation: Glimepirid.

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

Studie	Linagliptin- bzw. Sitagliptin-Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff					
1218.18	24 Wochen Linagliptin 5 mg einmal täglich	24 Wochen Placebo einmal täglich	Metformin (Placebo: 100%, Linagliptin: 99,8%,) , Metformin + Sulfonylharnstoff (Placebo: 100%, Linagliptin: 99,6%) in unterschiedlicher Dosierung Andere Vorbehandlung: Placebo: n= 0 (0%) Linagliptin: n = 3 (0,4%) [jeweils ein Patient erhielt keine Vorbehandlung, Metformin + Glinide und Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD]	Placebo	Metformin und Sulfonylharnstoff in stabiler Dosierung werden von Patienten als Hintergrundtherapie weiter eingenommen. Weitere Antidiabetika waren während der Studiendauer (mit Ausnahme einer ggf. notwendigen Rescue-Medikation) nicht erlaubt.
Quellen: CSR 1218.17; CSR1218.18; CSR1218.50					

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre) ^a	Geschlecht w / m (%) ^{a,b}	Diabetesdauer (Jahre) ^c	HbA1c [% (SD)] ^{b,c}	BMI [kg/m ² (SD)] ^{a,b}	Gewicht [kg (SD)] ^a	Stadium der Niereninsuffizienz ^{a,d}	Potentielle Sulfonylharnstoffunverträglichkeit [%]	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] ^e
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	151	56,4	63,6 / 36,4	Bis zu 1 Jahr: n=32 (21,8%) Über 1 bis 5 Jahre: n=75 (51,0%) Über 5 Jahre: n=40 (27,2%)	8,11 (0,95)	29,09 (5,62)	77,0 (18,8)	0-1: 53,6% 2: 35,8% 3: 9,9% 4-5: 0,7%	<nein> Unverträglichkeit als Ausschlusskriterium	14 (9,3)
Placebo	76	56,7	56,6 / 43,4	Bis zu 1 Jahr: n=18 (24,7%) Über 1 bis 5 Jahre: n=40 (54,8%) Über 5 Jahre: n=15 (20,5%)	8,06 (0,89)	30,19 (4,97)	80,9 (19,1)	0-1: 60,5% 2: 31,6% 3: 7,9% 4-5: 0,0%	<nein> Unverträglichkeit als Ausschlusskriterium	12 (15,8)

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

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre) ^a	Geschlecht w / m (%) ^{a,b}	Diabetesdauer (Jahre) ^c	HbA1c [% (SD)] ^{b,c}	BMI [kg/m ² (SD)] ^{a,b}	Gewicht [kg (SD)] ^a	Stadium der Niereninsuffizienz ^{a,d}	Potentielle Sulfonylharnstoffunverträglichkeit [%]	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] ^e
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	523	56,5	46,8 / 53,2	Bis zu 1 Jahr: n=54 (10,5%) Über 1 bis 5 Jahre: n=174 (33,9%) Über 5 Jahre: n=285 (55,6%)	8,09 (0,86)	29,90 (4,80)	82,2 (17,2)	0-1: 57,7% 2: 35,0% 3: 3,4% 4: 0% Fehlende Angabe: 3,8%	k. A.	39 (7,5)
Placebo	177	56,6	42,9 / 57,1	Bis zu 1 Jahr: n=22 (12,6%) Über 1 bis 5 Jahre: n=60 (34,3%) Über 5 Jahre: n=93 (53,1%)	8,02 (0,88)	30,10 (5,00)	83,3 (16,6)	0-1: 63,3% 2: 31,1% 3: 2,8% 4: 0% Fehlende Angabe: 2,8%	k. A.	14 (7,9)
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										

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

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre) ^a	Ge- schlecht w /m (%) ^{a,b}	Diabetesdauer (Jahre) ^c	HbA1c [% (SD)] ^{b,c}	BMI [kg/m ² (SD)] ^{a,b}	Ge- wicht [kg (SD)] ^a	Stadium der Nieren- insuffizienz ^{a,d}	Potentielle Sulfonyl- harnstoff- unverträglichkeit [%]	Anzahl der Studienab- brecher [n (%)] ^e
1218.18										
Linagliptin	792	58,3	53,2 / 46,8	Bis zu 1 Jahr: n=24 (3,1%) Über 1 bis 5 Jahre: n=185 (23,8%) Über 5 Jahre: n=569 (73,1%)	8,15 (0,80)	28,40 (4,80)	76,5 (16,8)	0-1: 55,9% 2: 35,6% 3: 4,7% 4: 0% Fehlende Angabe: 3,8%	Nicht anwendbar	58 (7,3)
Placebo	263	57,6	51,7 / 48,3	Bis zu 1 Jahr: n=5 (1,9%) Über 1 bis 5 Jahre: n=64 (24,4%) Über 5 Jahre: n=193 (73,7%)	8,14 (0,84)	28,20 (4,50)	76,8 (16,8)	0-1: 60,1% 2: 31,6% 3: 6,1% 4: 0% Fehlende Angabe: 2,3%	Nicht anwendbar	21 (8,0)
[w]: weiblich [m]: männlich [BMI]: Body-Mass-Index [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [k. A.]: keine Angabe [SD]: Standardabweichung Quellen: CSR 1218.17; CSR1218.18; CSR1218.50										

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

^d Stadium der Niereninsuffizienz (NI)	Stufe CKD (Chronische Nieren-erkrankung)	eGFR (mL/min) (abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate)	
0 (Keine NI)	Kein CKD	≥90*	* Keine Anzeichen eines Nierenschaden
1	1	≥90**	** Albuminurie – Nierenschaden
2:	2	60–89	
3:	3	30–59	
4–5	4–5	<29	

Quelle: [52]

^a Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der behandelten Patienten (TS: treated set).

^b Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet.

^c Die Angaben beziehen sich auf das ITT-Kollektiv.

^d siehe Tabelle

^e Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten

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

Monotherapie 1218.50:

Die Studie 1218.50 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Phase III Studie. In parallelen Gruppen wurde die Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin im ersten Teil der Studie vs. Placebo und im zweiten Teil der Studie vs. Glimperid untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden Typ 2 Diabetiker im Alter zwischen 18 und 80 Jahren mit einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$, bei denen eine Therapie mit Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht möglich war. Insgesamt wurden 227 Patienten randomisiert. Das Verhältnis der Gruppenaufteilung betrug 1:2, so dass 76 Patienten in die Placebo- und 151 Patienten in die Linagliptin-Gruppe aufgenommen wurden.

Der erste Teil der Studie umfasste eine 18-wöchige Behandlungsphase, in der die Studienteilnehmer in der Interventionsgruppe täglich eine 5mg Linagliptin Tablette, in der Kontrollgruppe eine Placebo Tablette einnahmen. Für Patienten, die vor Studienbeginn mit anderen oralen Antidiabetika behandelt wurden, ging eine 6-wöchige Washout-Phase (inklusive 2 Wochen Placebo-Run-in) voraus. Patienten ohne vorherige Behandlung durchliefen lediglich die 2-wöchige Run-in-Phase. In dem zweiten Teil der Studie wurden die Patienten, die vorher Placebo erhielten, auf Glimperid umgestellt und weitere 34 Wochen beobachtet. Der zweite Teil der Studie wurde für vorliegende Bewertung aufgrund fehlender Relevanz für die Linagliptin Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

Die Hauptfragestellung ist der Vergleich von Linagliptin versus Placebo bezüglich der Veränderung des HbA1c in Woche 18. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren v.a. die Inzidenz und Intensität unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien), die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Laborparameter. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, sowie für die Auswertung der Hypoglykämien wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte auf Basis einer Kovarianz-Analyse (ANCOVA Verfahren) sowie auf deskriptiven Auswertungen. Die Analyse unerwünschter Ereignisse erfolgte ebenso auf Basis deskriptiver Analysen sowie auf der Auswertung von Laborparametern. Als Datengrundlage für die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte diente das FAS. Das FAS beinhaltet alle Studienteilnehmer, die mindestens einmal eine Studienmedikation erhalten haben, zu der sie randomisiert wurden und bei denen zwei HbA1c-Wert Messungen, einmal zu Baseline und zum Zweiten während der Behandlungszeit vorlag (73 Patienten in der Placebo- vs. 147 Patienten in der Linagliptin-Gruppe). Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Hier wurden die Daten der Studienteilnehmer ausgewertet, die mindestens eine Medikation während der Behandlungsperiode erhalten haben (76 Patienten in der Placebo- vs. 151 Patienten in der Linagliptin-Gruppe).

Kombinationstherapie 1218.17:

Studie 1218.17 ist eine prospektive, randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus im Alter von ≥ 18 bis ≤ 80 Jahren, die mit Metformin (seit mindestens 12 Wochen stabile Tagesdosis ≥ 1.500 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen oralen Antidiabetika unzureichend eingestellt waren. Während der gesamten Studiendauer nahmen die Patienten Metformin in unveränderter Dosis weiter ein. Patienten, die mit weiteren Antidiabetika vorbehandelt waren, hielten nach Absetzen dieser Präparate eine vierwöchige Wash-out-Phase ein. Bei allen Patienten ging der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase eine zweiwöchige offene Placebo-Run-in-Phase voraus. Für die doppelblinde Behandlungsphase wurden die Patienten randomisiert und einer Behandlung mit täglich einer 5mg Linagliptin Tablette oder einer Placebo Tablette zugeteilt. Der Behandlung folgte eine einwöchige Nachbeobachtungs-Phase.

Die Hauptfragestellung ist der Vergleich von Linagliptin versus Placebo bzgl. der Veränderung des HbA1c in Woche 24. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren v.a. die Inzidenz und Intensität unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien), die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Laborparameter. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, sowie für die Auswertung der Hypoglykämien wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte auf Basis des ANCOVA Verfahrens mit Behandlung und vorausgegangener antidiabetischer Behandlung als Faktoren und Baseline-HbA1c als Kovariaten. Die Analyse unerwünschter Ereignisse war deskriptiv. Als Datengrundlage für die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte diente das FAS. Das FAS beinhaltet alle Studienteilnehmer, die mindestens einmal eine randomisierte Studienmedikation erhielten und bei denen zwei HbA1c-Wert Messungen, einmal zu Baseline und zum Zweiten während der Behandlungszeit vorlag (175 Patienten in der Placebo- vs. 513 Patienten in der Linagliptin-Gruppe). Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte auf Basis des TS. Hier wurden die Daten der Studienteilnehmer ausgewertet mit Einnahme mindestens einer Dosis der Medikation während der doppelblinden Behandlungsphase (177 Patienten in der Placebo- vs. 523 Patienten in der Linagliptin in Kombination mit Metformin Gruppe).

Kombinationstherapie 1218.18:

Die Studie 1218.18 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff vs. Placebo in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff untersucht. In die Studie wurden Typ 2 Diabetiker eingeschlossen, bei denen trotz medikamentöser Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff die Blutzuckereinstellung unzureichend war. Insgesamt wurden in der Studie 1.058 Patienten randomisiert. Davon wurden 793 Patienten der Linagliptin- und 265 Patienten der Placebogruppe zugeteilt.

Dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum, in der die Linagliptin-Gruppe täglich 5mg Linagliptin als Tablette, die Kontrollgruppe täglich eine Placebo-Tablette einnahm, ging eine 2-wöchige Run-in Phase voraus. Metformin sowie Sulfonylharnstoff wurden in derselben Dosierung weiter eingenommen wie bereits vor Studienbeginn.

Die Hauptfragestellung ist der Vergleich von Linagliptin versus Placebo bzgl. der Veränderung des HbA1c in Woche 24. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren v.a. die Inzidenz und Intensität unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien), die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchungen sowie Laborparameter. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, sowie für die Auswertung der Hypoglykämien wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels einer Kovarianz-Analyse (ANCOVA). Dieses Verfahren wurde ebenso für die Auswertung der sekundären Endpunkte herangezogen. Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte v.a. durch Verfahren der deskriptiven Statistik. Als Datenbasis zur Auswertung des primären und der sekundären Wirksamkeitseindpunkte diente das FAS. Das FAS beinhaltet alle Studienteilnehmer, die mindestens einmal eine randomisierte Studienmedikation erhielten und bei denen zwei HbA1c-Wert Messungen, einmal zu Baseline und zum Zweiten während der Behandlungszeit vorlag (262 Patienten in der Placebo- und 778 Patienten in der Linagliptin-Gruppe). Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte auf Basis des TS. Hier wurden die Daten der Studienteilnehmer ausgewertet, die mindestens eine Medikation während der Behandlungszeit erhielten (263 Patienten in der Placebo vs. 792 Patienten in der Linagliptin-Gruppe).

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 4-8: 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			
1218.50	ja	Ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	ja	Ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	ja	Ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR1218.18; CSR1218.50							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei Studie 1218.50 um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System, IVRS). Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Es handelt sich bei Studie 1218.17 um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

Es handelt sich bei Studie 1218.18 um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtmortalität	kardiale Morbidität und Mortalität	zerebrale Morbidität und Mortalität	gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität	Erblindung sowie deren Vorstufen
Monotherapie					
1218.50	ja	nein	nein	nein	nein
Kombination mit Metformin					
1218.17	ja	nein	nein	nein	nein
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff					
1218.18	ja	nein	nein	nein	nein

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht	stationäre Behandlung jeglicher Ursachen - Hospitalisierungen	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
Monotherapie				
1218.50	nein	ja	nein	nein
Kombination mit Metformin				
1218.17	nein	ja	nein	nein
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
1218.18	nein	ja	nein	nein

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (Schwer/schwerwiegend, gesamt)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nächtliche Schwere/schwerwiegende)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (Schwere/schwerwiegend, tagsüber)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend, gesamt)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend, nächtl)
Monotherapie						
1218.50	Ja	ja	nein	nein	ja	nein
Kombination mit Metformin						
1218.17	Ja	ja	nein	nein	ja	nein
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff						
1218.18	Ja	ja	nein	nein	ja	nein

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

Studie	Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	HbA1c	Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)	SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	UE (Therapieabbruch)	UE (unerwünschte kardiale Ereignisse)	UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)	UE (Gewichtsveränderung)
Monotherapie									
1218.50	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Kombination mit Metformin									
1218.17	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff									
1218.18	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	Ja	Ja	ja

4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – 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 4-13: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
1218.17	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
1218.18	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
Quellen: CSR 1218.50; CSR 1218.17; CSR 1218.18	

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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtmortalität 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.50; CSR 1218.17; CSR 1218.18						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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 4-15: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Behandlungsunterschied								
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Anzahl der Todesfälle	151	1	0,7	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Anzahl der Todesfälle	523	0	0	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Anzahl der Todesfälle	792	0	0	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar, SE: Standardfehler, TS: treated set

Quellen: CSR 1218.50; CSR 1218.17; CSR 1218.18

1218.50:

Die Anzahl der Todesfälle in der Studie war sehr gering. In der Placebogruppe gab es keine Todesfälle (0%). In der Linagliptin-Gruppe trat ein Todesfall auf (0,7%). Dabei handelte es sich um einen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einem vorangegangenen Myokardinfarkt, der einen rezidivierenden nicht-fatalen Myokardinfarkt erlitten hatte. Die Behandlung mit Linagliptin wurde nach dem Auftreten des Myokardinfarktes abgesetzt. Der Patient wurde aufgrund des Myokardinfarktes stationär behandelt und in einem stabilen Zustand entlassen. Er verstarb zuhause drei Wochen nach dem Abbruch der Linagliptintherapie. Als Todesursache wurde Myokardinfarkt angegeben, eine Autopsie fand nicht statt. Der Todesfall wurde nicht mit der Behandlung in Verbindung gebracht.

1218.17:

Weder in der Linagliptin-Gruppe noch in der Placebogruppe trat ein Todesfall auf.

1218.18:

Weder in der Linagliptin-Gruppe noch in der Placebogruppe trat ein Todesfall auf.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Linagliptin versus Placebo

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

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 Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
1218.50	Hospitalisierung nötig (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
1218.17	Hospitalisierung nötig (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
1218.18	Hospitalisierung nötig (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen 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
1218.50	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip

wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung	151	0	0	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	1	1,3		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung	523	17	3,3	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	3	1,7		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung	792	23	2,9	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	9	3,4		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar, SE: Standardfehler, TS: treated set

Quellen: CSR 1218.17, 1218.18, 1218.50

1218.50:

In der Linagliptin-Gruppe war der Anteil der Patienten mit einer Hospitalisierung etwas geringer als in der Placebo-Gruppe (0% vs. 1,3%).

1218.17:

In der Linagliptin-Gruppe war der Anteil der Patienten mit einer Hospitalisierung etwas größer als in der Placebo-Gruppe (3,3% vs. 1,7%).

1218.18:

Der Anteil der Patienten mit einer Hospitalisierung war vergleichbar in den beiden Gruppen (Linagliptin-Gruppe: 2,9%; Placebo-Gruppe: 3,4%).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.3 HbA1c – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c

Studie	Operationalisierung
1218.50	Messung des HbA1c in %
1218.17	Messung des HbA1c in %
1218.18	Messung des HbA1c in %
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1218.50	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt (FAS mit Last Observation Carried Forward (LOCF)). Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endbericht erfolgte eine Re-Analyse zum primären Endpunkt. Obwohl die Ergebnisse numerisch leicht unterschiedlich sind zu denen aus der Interimsanalyse, ändern sie nichts an den Schlussfolgerungen aus dem Interim-Report. Die Unterschiede werden im Endbericht der Studie exakt beschrieben und beeinflussen das Verzerrungspotential nicht. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

1218.17:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt (FAS mit LOCF). Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

1218.18:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt (FAS mit LOCF). Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HbA1c für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie										Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Monotherapie														
1218.50														
Linagliptin	HbA1c in % nach 18 Wochen	147	8,11	0,97 ^c	-0,29	0,97 ^c	-0,39	1,70 ^c	FAS, LOCF ^d	adjustierte Differenz ^e	-0,60	0,14	-0,88; -0,32	<0,0001
Placebo		73	8,04	0,85 ^c	0,31	1,11 ^c	0,21	1,37 ^c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin														
1218.17														
Linagliptin	HbA1c in % nach 24 Wochen	513	8,09	0,91 ^c	-0,56	0,91 ^c	-0,49	0,91	FAS, LOCF ^f	adjustierte Differenz ^g	-0,64	0,07	-0,78; -0,50	<0,0001
Placebo		175	8,02	0,93 ^c	0,10	1,06 ^c	0,15	0,79		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff														
1218.18														
Linagliptin	HbA1c in % nach 24 Wochen	778	8,15	0,84 ^c	-0,72	0,84 ^c	-0,72	0,84 ^c	FAS, LOCF ^h	adjustierte Differenz ⁱ	-0,62	0,06	-0,73; -0,50	<0,0001
Placebo		262	8,14	0,81 ^c	-0,10	0,81 ^c	-0,10	0,81 ^c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung

d: Werte nach Beginn der Rescue-Therapie oder nach Gabe eines weiteren Antidiabetikums wurden auf "missing" gesetzt

e: ANCOVA mit Behandlung, kontinuierlichem Baseline-HbA1c, Antidiabetika-Einnahme vor der Studie und dem Grund, warum Metformin ungeeignet ist, als Variable

f: Werte nach Beginn der Rescue-Therapie, nach Gabe eines weiteren Antidiabetikums oder nach Änderung der Metformin-Dosis wurden auf "missing" gesetzt

g: ANCOVA mit Behandlung, kontinuierlichem Baseline-HbA1c und Antidiabetika-Einnahme vor der Studie als Variablen

h: Werte nach Beginn der Rescue-Therapie, nach Gabe eines weiteren Antidiabetikums oder nach Änderung der Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Dosis wurden auf "missing" gesetzt

i: ANCOVA mit Behandlung und kontinuierlichem Baseline-HbA1c als Variablen

ANCOVA: Kovarianz-Analyse; ggü: gegenüber, k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; FAS: full analysis set;

LOCF: last observation carried forward

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

In der Studie 1218.50 wurde der HbA1c-Wert in der Linagliptin-Gruppe (Linagliptin Monotherapie) statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz Linagliptin minus Placebo -0,60%, 95%-KI [-0,88%; -0,32%], $p < 0,0001$).

1218.17:

In der Studie 1218.17 wurde der HbA1c-Wert in der Linagliptin-Gruppe (Linagliptin in Kombination mit Metformin) statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe (Placebo in Kombination mit Metformin; adjustierte Differenz Linagliptin minus Placebo -0,64%, 95%-KI [-0,78%, -0,50%], $p < 0,0001$).

1218.18:

In der Studie 1218.18 wurde der HbA1c-Wert in der Linagliptin-Gruppe (Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe (Placebo in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff; adjustierte Differenz Linagliptin minus Placebo -0,62%, 95%-KI [-0,73%; -0,50%], $p < 0,0001$).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.4 Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt) – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anzahl der Patienten mit vom Versuchsleiter definierten hypoglykämischen Ereignissen (Unabhängig von dessen Zuordnung zu einer der vier prä-definierten Hypoglykämie-Kategorien; vgl. dazu 4.2.5.2)
1218.17	Anzahl der Patienten mit vom Versuchsleiter definierten hypoglykämischen Ereignissen (Unabhängig von dessen Zuordnung zu einer der vier prä-definierten Hypoglykämie-Kategorien)
1218.18	Anzahl der Patienten mit vom Versuchsleiter definierten hypoglykämischen Ereignissen (Unabhängig von dessen Zuordnung zu einer der vier prä-definierten Hypoglykämie-Kategorien)
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt) 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
1218.50	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	ja	Ja	nein	ja	niedrig
1218.18	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Vier der fünf Hypoglykämien in der Placebogruppe traten nach Beginn der Rescue-Therapie (Sulfonylharnstoff) auf. Sulfonylharnstoffe führen zu erhöhten Hypoglykämieraten. Es ist unklar, ob die Hypoglykämien auf die ursprüngliche Medikation in der Placebogruppe oder auf die Rescue-Medikation zurückzuführen ist. Selbst wenn diese vier Hypoglykämien in der Placebogruppe herausgerechnet würden, würde sich am Ergebnis nichts ändern. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Behandlungsunterschied								
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Anzahl der Patienten mit vom Versuchsleiter definierten hypoglykämischen Ereignissen	151	2 ^d	1,3	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Anzahl der Patienten mit vom Versuchsleiter definierten hypoglykämischen Ereignissen	523	3 ^e	0,6	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	Odds Ratio	0,20	k.A.	0,05; 0,83	0,0272
Placebo		177	5 ^e	2,8		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Anzahl der Patienten mit vom Versuchsleiter definierten hypoglykämischen Ereignissen	792	188 ^f	23,7	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	Odds Ratio für die logistische Regression bzgl. hypoglykämischen Ereignisse	1,64	k.A.	1,14; 2,38	0,0083
Placebo		263	42 ^f	16,0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Keine Hypoglykämien traten nach Beginn der Rescue-Therapie auf

e: 0 Hypoglykämien in der Linagliptingruppe und 4 Hypoglykämien in der Placebogruppe traten nach Beginn der Rescue-Therapie auf

f: 3 Hypoglykämien in der Linagliptingruppe und 0 Hypoglykämien in der Placebogruppe traten nach Beginn der Rescue-Therapie auf

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler; TS: treated set

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

Allgemein: Bewertung von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c

Auf Grundlage verschiedener Studien und des Vorgehens des IQWiG werden Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckeränderung, gemessen mittels HbA1c, bewertet [7, 24, 53]. Ein auffälliger Unterschied beim Auftreten von Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung wurde als gewichtiger angesehen als ein Unterschied in der langfristigen Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien. Die Vermeidung von Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckersenkung wird als Vorteil einer Therapie bewertet. Eine stärkere Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien wird als Hinweis auf einen Vorteil bewertet. Ist eine stärkere Blutzuckersenkung mit vermehrten Hypoglykämien verbunden, wird dies nicht als Vor- oder Nachteil einer Therapieoption gewertet. In diesem Fall wird keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes gemacht.

1218.50:

Bezüglich der Hypoglykämierate ist die Linagliptin-Gruppe vergleichbar mit der Placebogruppe (1,3% (n=2/151) vs. 0% (n=0/76)). Zwar traten geringfügig mehr Hypoglykämien in der Linagliptin-Gruppe auf, der HbA1c-Wert konnte in dieser Gruppe aber signifikant stärker reduziert werden. Es kann daher keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes gemacht werden.

1218.17:

Die Hypoglykämierate war in der mit Linagliptin behandelten Gruppe geringer als in der Placebogruppe (0,6% (n=3/523) vs. 2,8% (n=5/177) bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c in der Linagliptin-Gruppe. Diese Ergebnisse zeigen einen Vorteil von Linagliptin. Vier der fünf Hypoglykämien in der Placebogruppe traten nach Beginn der Rescue-Therapie (Sulfonylharnstoff) auf. Wenn im schlechtesten Fall diese vier Hypoglykämien in der Placebogruppe herausgerechnet würden, ergäben sich vergleichbare Hypoglykämieraten (jeweils 0,6%) in den beiden Gruppen bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c in der Linagliptin-Gruppe. Auch bei konservativer Betrachtung würde sich ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin ergeben.

1218.18:

Die Hypoglykämierate war in der Linagliptin-Gruppe höher als in der Placebogruppe (23,7% (n=188/792) vs. 16,0% (n=42/263); OR 1,64, 95%-KI [1,14; 2,38], p=0,0083). Der HbA1c-Wert konnte in der Linagliptin-Gruppe signifikant stärker reduziert werden. Daher kann keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes gemacht werden.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.5 Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (Schwer/schwerwiegend, gesamt) – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (schwer/schwerwiegend, gesamt)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anzahl an Hypoglykämien (schwerwiegend gesamt) Hypoglykämien werden als unerwünschte Ereignisse eingestuft. Schwerwiegende Hypoglykämien werden vom Studienpersonal nach folgender Definition eingestuft: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.
1218.17	Anzahl an Hypoglykämien (schwerwiegend gesamt) Hypoglykämien werden als unerwünschte Ereignisse eingestuft. Schwerwiegende Hypoglykämien werden vom Studienpersonal nach folgender Definition eingestuft: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.
1218.18	Anzahl an Hypoglykämien (schwerwiegend gesamt) Hypoglykämien werden als unerwünschte Ereignisse eingestuft. Schwerwiegende Hypoglykämien werden vom Studienpersonal nach folgender Definition eingestuft: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (schwer/schwerwiegend, gesamt) 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
1218.50	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (schwer/schwerwiegend, gesamt) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (schwer/schwerwiegend, gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Schwerwiegende Hypoglykämien: Ereignis, das Fremdhilfe in Form von Verabreichung von Kohlenhydraten, Glukagon oder andere lebensrettende Handlungen erfordert.	151	0	0	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Schwerwiegende Hypoglykämien: Ereignis, das Fremdhilfe in Form von Verabreichung von Kohlenhydraten, Glukagon oder andere lebensrettende Handlungen erfordert.	523	0	0	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Hypoglykämien: Ereignis, das Fremdhilfe in Form von Verabreichung von Kohlenhydraten, Glukagon oder andere lebensrettende Handlungen erfordert.	792	5	0,6	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	2	0,8		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar, SE: Standardfehler; TS: treated set

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

In beiden Gruppen traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf. In der Linagliptin-Gruppe konnte der HbA1c-Wert aber signifikant stärker reduziert werden. Bei gleichen Hypoglykämieraten und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin.

1218.17:

In beiden Gruppen traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf. In der Linagliptin-Gruppe konnte der HbA1c-Wert aber signifikant stärker reduziert werden. Bei gleichen Hypoglykämieraten und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin.

1218.18:

Die Rate an schwerwiegenden Hypoglykämien war in der mit Linagliptin behandelten Gruppe geringer als in der Placebogruppe (0,6%, n=5/792 vs. 0,8%, n=2/263). In der Linagliptin-Gruppe konnte der HbA1c-Wert zudem signifikant stärker reduziert werden. Bei einer etwas geringeren Hypoglykämierate und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.6 Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt I) – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt I)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dL
1218.17	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dL
1218.18	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dL
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt I) 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
1218.50	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip

wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt I) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dL	151	0	0	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dL	523	0	0	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	3	1,7		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dL	792	76	9,6	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	15	5,7		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar, SE: Standardfehler; TS: treated set

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

In beiden Gruppen traten keine nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (gesamt I) auf. In der Linagliptin-Gruppe konnte aber der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Bei gleichen Hypoglykämieraten und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin.

1218.17:

Die Rate an nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (gesamt I) ist in der Linagliptin-Gruppe etwas geringer als in der Placebo-Gruppe (0%, n=0/523) vs. 1,7%, n=3/177)). In der Linagliptin-Gruppe konnte der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Bei einer etwas geringeren Hypoglykämierate und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin.

1218.18:

Die Rate an nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (gesamt I) ist in der Linagliptin-Gruppe etwas größer als in der Placebo-Gruppe (9,6%, n=76/792) vs. 5,7%, n=15/263). In der Linagliptin-Gruppe konnte aber der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Somit lässt sich keine Aussage zu den nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c treffen.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.7 Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt II) – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt II)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker <54 mg/dL
1218.17	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker <54 mg/dL
1218.18	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker <54 mg/dL
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt II) 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
1218.50	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine

verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt II) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
						Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker <54 mg/dL	151	0	0	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker <54 mg/dL	523	0	0	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	1	0,6		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Jede symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker <54 mg/dL	792	51	6,4	TS; es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	10	3,8		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler; TS: treated set

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

In beiden Gruppen traten keine nicht-schwerwiegenden (gesamt II) Hypoglykämien auf. In der Linagliptin-Gruppe konnte aber der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Bei gleichen Hypoglykämieraten und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin.

1218.17:

Die Rate an nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (gesamt II) ist in der Linagliptin-Gruppe etwas geringer als in der Placebogruppe (0%, n=0/523) vs. 0,6%, n=1/177). In der Linagliptin-Gruppe konnte der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Bei einer etwas geringeren Hypoglykämierate und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin.

1218.18:

Die Rate an nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (gesamt II) ist in der Linagliptin-Gruppe etwas größer als in der Placebogruppe (6,4%, n=51/792) vs. 3,8%, n=10/263). In der Linagliptin-Gruppe konnte aber der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Somit lässt sich keine Aussage zu nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c treffen.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.8 Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
1218.50	EQ-5D (VAS)
1218.17	EQ-5D (VAS)
1218.18	EQ-5D (VAS)
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1218.50	niedrig	Ja	nein	nein	nein	hoch
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Bewertung bezieht sich auf die VAS-Ergebnisse des EQ-5D. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in der Placebogruppe > 10%). Die übrigen angewendeten

statistischen Methoden waren adäquat. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

1218.17:

Die Bewertung bezieht sich auf die VAS-Ergebnisse des EQ-5D. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.

1218.18:

Die Bewertung bezieht sich auf die VAS-Ergebnisse des EQ-5D. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.

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

.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie										Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie														
1218.50														
Linagliptin	EQ-5D (VAS)	134	73,5	23,3	6,8	18,2	k.A.	k.A.	FAS, OC	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		65	71,9	23,5	10,4	22,1	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin														
1218.17														
Linagliptin	EQ-5D (VAS)	500	78,3	15,0	3,2	12,1	k.A.	k.A.	FAS, Original Results	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		171	78,7	15,6	3,3	13,5	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff														
1218.18														
Linagliptin	EQ-5D (VAS)	753	77,7	16,6	4,6	16,0	k.A.	k.A.	FAS, OC	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		256	78,2	16,2	3,5	14,8	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

FAS: full analysis set, k.A.: keine Angabe, n.a.: nicht anwendbar; LOCF: last observation carried forward, ggü: gegenüber, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, OC: observed cases

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

Im Hinblick auf die Lebensqualität (EQ-5D mittels VAS) konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung festgestellt werden (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptin-Gruppe: 6,8 Punkte [SD 18,2], Placebo-Gruppe: 10,4 Punkte [SD 22,1]).

1218.17:

Die Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D mittels VAS) war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptin-Gruppe: 3,2 Punkte [SD 12,1], Placebo-Gruppe: 3,3 Punkte [SD 13,5]).

1218.18:

In der Linagliptin-Gruppe war die Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D mittels VAS) etwas größer als in der Placebo-Gruppe (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptin-Gruppe: 4,6 Punkte [SD 16,0], Placebo-Gruppe: 3,5 Punkte [SD 14,8]).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.9 Therapiezufriedenheit – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Endpunkt Therapiezufriedenheit

Studie	Operationalisierung
1218.17	Selbstbeurteilungsskala DTSQs
1218.18	Selbstbeurteilungsskala DTSQs
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapiezufriedenheit in RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden anhand des FAS (Original Results), [Placebo: n=167; Linagliptin: n=497], erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden anhand des FAS (Observed Cases, OC) [Placebo: n=254; Linagliptin: n= 752], erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie										Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Kombination mit Metformin														
1218.17														
Linagliptin	DTSQs (© Bradley 1993, letzte Revision 1994). Erfasst 6 Items zur Therapiezufriedenheit und 2 zur Häufigkeit empfundener Hyper- bzw. Hypoglykämien	497	30,19	6,11	2,1	5,4 ^c	k.A.	k.A.	FAS (Original Results)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		167	30,46	5,75	1,2	5,9 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin mit Sulfonylharnstoff														
1218.18														
Linagliptin	DTSQs (© Bradley 1993, letzte Revision 1994). Erfasst 6 Items zur Therapiezufriedenheit und 2 zur Häufigkeit empfundener Hyper- bzw. Hypoglykämien	752	22,89	4,71	0,7	4,9	k.A.	k.A.	FAS, OC	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		254	22,94	4,34	0,4	4,7	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung

FAS: full analysis set, ggü: gegenüber, k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, OC: observed cases

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18

1218.17:

Die Therapiezufriedenheit konnte in beiden Gruppen erhöht werden. Dabei stieg die Therapiezufriedenheit im Mittel in der Linagliptin-Gruppe (Mittelwert 2,1 Punkte [SD 5,4]) etwas mehr an als in der Placebogruppe (Mittelwert 1,2 Punkte [SD 5,9]).

1218.18:

Die Therapiezufriedenheit konnte in beiden Gruppen erhöht werden. Dabei stieg die Therapiezufriedenheit im Mittel in der Linagliptin-Gruppe (Mittelwert 0,7 Punkte [SD 4,9]) etwas mehr an als in der Placebogruppe (Mittelwert 0,4 Punkte [SD 4,7]).

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt) – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Gesamtanzahl der Patienten mit UEs (unter Berücksichtigung jeglicher UEs) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.
1218.17	Gesamtanzahl der Patienten mit UEs (unter Berücksichtigung jeglicher UEs) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.
1218.18	Gesamtanzahl der Patienten mit UEs (unter Berücksichtigung jeglicher UEs) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt) 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
1218.50	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Jedes Vorkommen, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.	151	61	40,4	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	37	48,7		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Jedes Vorkommen, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.	523	276	52,8	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	98	55,4		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Jedes Vorkommen, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.	792	525	66,3	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	157	59,7		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler, TS: treated set, UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag in der Linagliptin-Gruppe auf Placebo-Niveau (40,4% vs. 48,7%). Unter 151 Studienteilnehmern in der Linagliptin-Gruppe traten bei insgesamt 61 unerwünschte Ereignisse auf. In der Placebo-Gruppe gab es unter 76 Studienteilnehmern 37 Patienten mit UEs.

1218.17:

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in den Gruppen Linagliptin plus Metformin und Placebo plus Metformin mit 52,8 bzw. 55,4% ähnlich.

1218.18:

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in der Linagliptin-Gruppe numerisch höher als in der Placebo-Gruppe, bedingt durch die höhere Hypoglykämierate. In der Linagliptin-Gruppe traten bei insgesamt 525 (66,3%) und in der Placebo-Gruppe – bei insgesamt 157 (59,7%) Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.11 SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

Studie	Operationalisierung
1218.50	<p>Gesamtanzahl SUEs</p> <p>Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führt. • lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muß tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, daß das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, zum Tode hätte führen können). • einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert. • zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt. • eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist. • ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis.
1218.17	<p>Gesamtanzahl SUEs</p> <p>Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führt. • lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muß tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, daß das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, zum Tode hätte führen können). • einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert. • zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt. • eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist. • ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis.
1218.18	<p>Gesamtanzahl SUEs</p> <p>Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führt. • lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muß tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, daß das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, zum Tode hätte führen können). • einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert. • zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt. • eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist. • ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis.
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SUE (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 4-45: Ergebnisse für Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungs-art und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Gesamtanzahl SUEs	151	1	0,7	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	1	1,3		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Gesamtanzahl SUEs	523	18	3,4	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	4	2,3		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Gesamtanzahl SUEs	792	25	3,2	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	10	3,8		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler; TS: treated set, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

Insgesamt trat in beiden Gruppen jeweils bei einem Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (0,7% Patienten in der Linagliptin-Gruppe vs. 1,3% Patienten in der Placebo-Gruppe). Die Inzidenz von SUEs unter Linagliptin ist damit vergleichbar zu der unter Placebo.

1218.17:

Die Inzidenz von SUEs war in der mit Linagliptin plus Metformin-Gruppe leicht höher als in der mit Placebo plus Metformin behandelten Gruppe (3,4% Patienten in der Linagliptin-Gruppe vs. 2,3% Patienten in der Placebo-Gruppe).

1218.18:

Insgesamt traten bei 3,2% Patienten (n= 25) in der Linagliptin-Gruppe bzw. 3,8% Patienten in der Placebo-Gruppe (n=10) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Die Inzidenz von SUEs unter Linagliptin ist damit vergleichbar zu der unter Placebo.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.12 UE (unerwünschte kardiale Ereignisse) – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt UE (unerwünschte kardiale Ereignisse)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anzahl kardialer UEs (Dokumentation unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class, SOC)
1218.17	Anzahl kardialer UEs (Dokumentation unerwünschter Ereignisse nach SOC)
1218.18	Anzahl kardialer UEs (Dokumentation unerwünschter Ereignisse nach SOC)
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE (unerwünschte kardiale Ereignisse) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1218.50	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt UE (unerwünschte kardiale Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Anzahl der Patienten mit einer kardialen Erkrankung	151	2	1,3	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	1	1,3		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Anzahl der Patienten mit einer kardialen Erkrankung	523	12	2,3	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	1	0,6		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Anzahl der Patienten mit einer kardialen Erkrankung	792	20	2,5	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	5	1,9		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler, TS: treated set, UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

Unerwünschte kardiale Ereignisse traten in der Linagliptin-Gruppe bei 2 Patienten (1,3%), in der Placebo-Gruppe bei einem Patienten (1,3%) auf. Linagliptin ist bezüglich des Auftretens unerwünschter kardialer Ereignisse vergleichbar mit Placebo.

1218.17:

Unerwünschte kardiale Ereignisse traten in der mit Linagliptin plus Metformin behandelten Gruppe numerisch häufiger (n=12; 2,3%) auf als unter Placebo plus Metformin (n=1; 0,6%).

1218.18:

Unerwünschte kardiale Ereignisse traten in der Linagliptin-Gruppe bei 20 Patienten (2,5%), in der Placebo-Gruppe bei fünf Patienten (1,9%) auf. Linagliptin ist bezüglich des Auftretens unerwünschter kardialer Ereignisse vergleichbar mit Placebo.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.13 UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse) – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anzahl vaskulärer UEs (Erfassung unerwünschter Ereignisse nach SOC)
1218.17	Anzahl vaskulärer UEs (Erfassung unerwünschter Ereignisse nach SOC)
1218.18	Anzahl vaskulärer UEs (Erfassung unerwünschter Ereignisse nach SOC)
Quellen: : CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1218.50	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: : CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip

wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Anzahl der Patienten vaskulären Erkrankungen	151	2	1,3	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	2	2,6		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Anzahl der Patienten vaskulären Erkrankungen	523	22	4,2	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	7	4,0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Anzahl der Patienten vaskulären Erkrankungen	792	34	4,3	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	6	2,3		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler, TS: treated set, UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse traten bei jeweils 2 Patienten auf (1,3% in der Linagliptin- bzw. 2,6% in der Placebogruppe. Linagliptin ist damit bezüglich des Auftretens unerwünschter vaskulärer Ereignisse vergleichbar mit Placebo.

1218.17:

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse traten bei 22 Patienten (4,2%) in der Linagliptin- und bei 7 Patienten (4,0%) in der Placebogruppe auf. Der Anteil an Patienten mit unerwünschten vaskulären Ereignissen ist in beiden Gruppen vergleichbar.

1218.18:

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse traten bei 34 Patienten (4,3%) in der Linagliptin- und bei 6 Patienten (2,3%) in der Placebogruppe auf. Linagliptin ist bezüglich des Auftretens unerwünschter vaskulärer Ereignisse vergleichbar mit Placebo.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.14 UE (Therapieabbruch) – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkt UE (Therapieabbruch)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund UEs
1218.17	Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund UEs
1218.18	Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund UEs
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE (Therapieabbruch) 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
1218.50	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.17	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.17:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 177; Linagliptin: n= 523], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

1218.18:

Die Ergebnisse wurden auf Basis des Treated Set [Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792], im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip

wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt UE (Therapieabbruch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Monotherapie										
1218.50										
Linagliptin	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Therapie abbrechen	151	3	2,0	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		76	0	0,0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin										
1218.17										
Linagliptin	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Therapie abbrechen	523	8	1,5	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		177	3	1,7		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18										
Linagliptin	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Therapie abbrechen	792	23	2,9	TS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		263	5	1,9		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler, TS: treated set, UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

Die Abbruchraten waren in den beiden Studienarmen gering. In der Linagliptin-Gruppe brachen 3 (2%) Teilnehmer die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, in der Placebogruppe keiner (0%). Die Rate an Therapieabbrüchen wegen UEs ist vergleichbar.

1218.17:

Die Abbruchraten waren in den beiden Studienarmen gering. Der Anteil an Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Therapie führte, betrug 1,5% (n=8) in der Linagliptin plus Metformin- und 1,7% (n=3) in der Placebo plus Metformin-Gruppe. Die Rate an Therapieabbrüchen wegen UEs ist vergleichbar.

1218.18:

Die Abbruchraten waren in den beiden Studienarmen gering. In der Linagliptin-Gruppe waren es 23 (2,9%) und in der Kontrollgruppe 5 (1,9%) Studienteilnehmer. Die Rate an Therapieabbrüchen wegen UEs ist vergleichbar.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.15 UE (Gewichtsveränderung) – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt UE (Gewichtsveränderung)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Veränderung des Körpergewichts in kg
1218.17	Veränderung des Körpergewichts in kg
1218.18	Veränderung des Körpergewichts in kg
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50	

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1218.50	niedrig	Ja	nein	nein	nein	hoch
1218.17	niedrig	Ja	nein	nein	nein	hoch
1218.18	niedrig	Ja	nein	nein	nein	hoch
Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

1218.50:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

1218.17:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

1218.18:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set. Nichtberücksichtigungsanteil im Placeboarm lag über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie										Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Monotherapie														
1218.50														
Lina-gliptin	Veränderung des Körpergewichts von Baseline zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase in kg	125 ^f	78,5 ^f	18,8 ^{c,f}	-0,3 ^f	2,7 ^{c,f}	-1,28 ^f	6,04 ^{c,f}	FAS, OC ^f	adjustierte Differenz ^d	0,81 ^f	0,53 ^f	-0,25; 1,86 ^f	0,1323 ^f
Placebo		55 ^f	84,4 ^f	18,8 ^{c,f}	-1,4 ^f	4,4 ^{c,f}	-2,08 ^f	4,52 ^{c,f}		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Lina-gliptin		126 ^e	77,0 ^e	18,8 ^e	-0,3 ^e	2,7 ^{c,e}	k.A.	k.A.	TS ^e	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		53 ^e	80,5 ^e	19,3 ^e	-0,9 ^e	2,2 ^{c,e}	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin														
1218.17														
Lina-gliptin	Veränderung des Körpergewichts von Baseline zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase in kg	452	82,3	k.A.	-0,4	3,3	-0,41	3,61	FAS, OC	adjust. Differenz ^g	0,04	0,33	-0,61; 0,69	<0,9095
Placebo		133	83,9	k.A.	-0,5	3,3	-0,44	3,48		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Studie										Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff														
1218.18														
Lina- gliptin	Veränderung des Körpergewichts von Baseline zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase in kg	714	76,6	k.A.	0,3	2,4 ^c	0,27	2,40 ^c	FAS, OC	adjustierte Differenz ^h	0,33	0,19	-0,04; 0,69	0,0803
Placebo		222	77,4	k.A.	-0,1	2,5 ^c	-0,06	2,38 ^c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung

d: Modell enthält Behandlung, Ausgangs-HbA1c und Ausgangsgewicht, Anitdiabetika-Einnahme vor der Studie und den Grund für die Metformin Unverträglichkeit / Kontraindikation als Variablen

e: Daten aus Endbericht

f: Daten aus Interimsbericht

g: Modell mit Behandlung, Ausgangs-HbA1c, Ausgangsgewicht, antidiabetische. Medikation als Variablen

h: Modell enthält Behandlung, Ausgangs-HbA1c und Ausgangsgewicht als Variablen

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; FAS: full analysis set, TS: treated set, ggü: gegenüber, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, OC: observed cases

Quellen: CSR 1218.17; CSR 1218.18; CSR 1218.50

1218.50:

In beiden Behandlungsgruppen konnte eine Reduktion des Gewichts erreicht werden. Die adjustierte mittlere Gewichtsveränderung betrug in der Linagliptin-Gruppe -1,28kg [SD 6,04] und in der Placebo-Gruppe -2,08kg [SD 4,52]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (adjustierte Differenz 0,81kg, 95%-KI [-0,25kg; 1,86kg], $p=0,1323$).

1218.17:

In beiden Behandlungsgruppen konnte eine Reduktion des Gewichts erreicht werden. Im Mittel veränderte sich das Gewicht in der Linagliptin-Gruppe um -0,4kg [SD 3,3] und in der Placebo-Gruppe um -0,5kg [SD 3,3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (adjustierte Differenz 0,04kg, 95%-KI [-0,61kg; 0,69kg], $p<0,9095$).

1218.18:

Im Mittel veränderte sich das Gewicht in der Linagliptin-Gruppe um 0,3kg [SD 2,4] und in der Placebo-Gruppe um -0,1kg [SD 2,5]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (adjustierte Differenz 0,33kg, 95%-KI [-0,04kg; 0,69kg], $p=0,0803$).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.16 Weitere Endpunkte – RCT

Zu den folgenden Endpunkten liegen keine Daten vor:

- Kardiale Morbidität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- Kardiale Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- Zerebrale Morbidität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- Zerebrale Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)

- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- Erblindung sowie deren Vorstufen (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
- Hyperosmolare bzw. Ketoazidotische Komata
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen, Hospitalisierungstage

4.3.1.3.17 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Zusätzlich zu den Subgruppenanalysen für den HbA1c (siehe nachfolgende Tabelle) fand eine Subgruppenanalyse für Hypoglykämien (gesamt) zum Alter statt. Alle Subgruppenanalysen wurden a priori im TSAP definiert.

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen hinsichtlich HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppenanalyse bzgl.									
	Geschlecht	Alter	Vorliegen von Spätkomplikationen bei Studienbeginn	Diabetesdauer	Begleit-erkrankungen	Niereninsuffizienz	Potentielle Sulfonylharnstoff-Unverträglichkeit	Zusätzliche blutzucker-senkende Therapie	HbA1c	Sonstige
Monotherapie										
1218.50	Nein	Nein	nein	Nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Kombination mit Metformin										
1218.17	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
1218.18	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppen für Hypoglykämien aus RCT 1218.50 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Monotherapie

Subgruppe	Arm	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^{b, c}	% mit Ereignis ^d	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
							Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (Jahre)											
<65	Linagliptin	Anzahl der Patienten mit vom Versuchsleiter definierten hypoglykämischen Ereignissen ^e	115	2	1,7	TS ^f	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		54	0	0,0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
65-74	Linagliptin		31	0	0,0		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		20	0	0,0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥75	Linagliptin		5	0	0,0		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		2	0	0,0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: keine der Hypoglykämien traten nach Beginn der Rescue-Therapie (Sulfonylharnstoff) auf

d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

e: muss nicht eine der vier in der Studie prä-definierten Hypoglykämie-Kategorien erfüllen

f: es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie (Sulfonylharnstoff) berücksichtigt

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler; TS: treated set

Quellen: CSR 1218.50

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppen für den HbA1c aus RCT 1218.50 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Monotherapie

Subgruppe	Arm	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}		Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
										Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Baseline HbA1c-Wert														
<7,5%	Linagliptin	39	k.A.	k.A.	-0,13	0,73	-0,16	1,31	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^d	-0,30	0,29	k.A.	0,2932
	Placebo	19	k.A.	k.A.	0,35	0,59	0,14	1,13		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
7,5% - < 8,0%	Linagliptin	32	k.A.	k.A.	-0,13	0,87	-0,24	1,19		s.o.	-0,26	0,31	k.A.	0,3873
	Placebo	17	k.A.	k.A.	-0,04	1,00	0,02	1,11		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
8,0% - < 9,0 %	Linagliptin	52	k.A.	k.A.	-0,47	1,07	-0,58	1,30		s.o.	-0,83	0,24	k.A.	0,0007
	Placebo	26	k.A.	k.A.	0,32	1,22	0,25	1,17		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥9,0%	Linagliptin	24	k.A.	k.A.	-0,63	1,42	-0,82	1,13		s.o.	-0,94	0,37	k.A.	0,0111
	Placebo	11	k.A.	k.A.	0,33	1,38	0,13	1,09		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a							Behandlungsunterschied					
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Baseline HbA1c-Wert														
<8,5%	Linagliptin	96	k.A.	k.A.	-0,19	0,86	-0,28	1,47	FAS, LOCF	s.o.	-0,36	0,18	n.a.	0,0463
	Placebo	47	k.A.	k.A.	0,15	0,99	0,07	1,23		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥8,5	Linagliptin	51	k.A.	k.A.	-0,60	1,25	-0,79	1,29	FAS, LOCF	s.o.	-1,01	0,24	n.a.	<0,0001
	Placebo	26	k.A.	k.A.	0,41	1,18	0,22	1,17		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Baseline HbA1c-Wert														
<8,0%	Linagliptin	71	k.A.	k.A.	-0,13	0,79	-0,21	1,43	FAS, LOCF	s.o.	-0,28	0,20	n.a.	0,1674
	Placebo	36	k.A.	k.A.	0,17	0,82	0,08	1,20		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥8,0	Linagliptin	76	k.A.	k.A.	-0,52	1,18	-0,66	1,31	FAS, LOCF	s.o.	-0,87	0,20	k.A.	<0,0001
	Placebo	37	k.A.	k.A.	0,32	1,25	0,20	1,22		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a							Behandlungsunterschied					
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Baseline HbA1c-Wert														
<7,0%	Linagliptin	11	k.A.	k.A.	-0,14	0,65	k.A.	k.A.	FAS, LOCF	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	5	k.A.	k.A.	-0,08	0,18	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
7,0% - < 8,0%	Linagliptin	60	k.A.	k.A.	-0,13	0,81	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	31	k.A.	k.A.	0,21	0,88	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
8,0% - < 9,0 %	Linagliptin	52	k.A.	k.A.	-0,47	1,07	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	26	k.A.	k.A.	0,32	1,22	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥9,0%	Linagliptin	24	k.A.	k.A.	-0,63	1,42	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	11	k.A.	k.A.	0,33	1,38	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung aller Werte für die SD

d: ANOVA mit Behandlung, kategoriellm Baseline-HbA1c, Antidiabetika-Einnahme vor der Studie, dem Grund, warum Metformin ungeeignet ist und Behandlung*kategoriellm Baseline-HbA1c als Variablen

ANOVA: Varianz-Analyse; FAS: full analysis set; ggü: gegenüber, LOCF: last observation carried forward; k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, s.o. siehe oben

Quellen: CSR 1218.50

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppen für Hypoglykämien aus RCT 1218.17 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kombination mit Metformin

Subgruppe	Arm	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^{b, c}	% mit Ereignis ^d	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
							Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (Jahre)											
<65	Linagliptin	Anzahl der Patienten mit vom Versuchsleiter definierten hypoglykämischen Ereignissen ^e	410	2	0,5	TS ^f	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		136	5	3,7		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
65-74	Linagliptin		98	1	1,0		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		35	0	0,0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥75	Linagliptin		15	0	0,0		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		6	0	0,0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: 4 der 5 Hypoglykämien in der Placebogruppe traten nach Beginn der Rescue-Therapie (Sulfonylharnstoff) auf

d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

e: muss nicht eine der vier in der Studie prä-definierten Hypoglykämie-Kategorien erfüllen

f: es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie (Sulfonylharnstoff) berücksichtigt

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler; TS: treated set

Quellen: CSR 1218.17

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppen für den HbA1c aus RCT 1218.17 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kombination mit Metformin

Subgruppe	Arm	N ^a	Behandlungsunterschied						Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}									
Baseline HbA1c-Wert														
<7,5%	Linagliptin	128	k.A.	k.A.	-0,26	0,67	-0,19	0,91	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^d	-0,60	0,14	k.A.	<0,0001
	Placebo	49	k.A.	k.A.	0,34	0,87	0,41	0,84		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
7,5% - < 8,0%	Linagliptin	129	k.A.	k.A.	-0,43	0,72	-0,36	0,91		s.o.	-0,57	0,14	k.A.	<0,0001
	Placebo	46	k.A.	k.A.	0,13	0,94	0,21	0,81		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
8,0% - < 9,0 %	Linagliptin	160	k.A.	k.A.	-0,64	0,74	-0,60	0,89		s.o.	-0,70	0,13	k.A.	<0,0001
	Placebo	51	k.A.	k.A.	0,06	1,17	0,10	0,86		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥9,0%	Linagliptin	96	k.A.	k.A.	-0,99	1,07	-0,95	0,88		s.o.	-0,72	0,18	k.A.	<0,0001
	Placebo	29	k.A.	k.A.	-0,27	0,91	-0,23	0,86		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a							Behandlungsunterschied					
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Baseline HbA1c-Wert														
<8,5%	Linagliptin	359	k.A.	k.A.	-0,39	0,71	-0,34	0,95	FAS, LOCF	s.o.	-0,60	0,09	k.A.	<0,0001
	Placebo	123	k.A.	k.A.	0,20	0,91	0,26	0,89		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥8,5	Linagliptin	154	k.A.	k.A.	-0,94	0,95	-0,90	0,87		s.o.	-0,81	0,13	k.A.	<0,0001
	Placebo	52	k.A.	k.A.	-0,12	1,17	-0,09	0,87		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Baseline HbA1c-Wert														
<8,0%	Linagliptin	257	k.A.	k.A.	-0,34	0,70	-0,28	0,96	FAS, LOCF	s.o.	-0,59	0,10	k.A.	<0,0001
	Placebo	95	k.A.	k.A.	0,24	0,91	0,31	0,88		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥8,0	Linagliptin	256	k.A.	k.A.	-0,77	0,89	-0,73	0,80		s.o.	-0,71	0,11	k.A.	<0,0001
	Placebo	80	k.A.	k.A.	-0,06	1,09	-0,02	0,80		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}		Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
										Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Baseline HbA1c-Wert														
<7,0%	Linagliptin	28	k.A.	k.A.	-0,05	0,48	k.A.	k.A.	FAS, LOCF	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	12	k.A.	k.A.	0,35	0,67	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
7,0% - < 8,0%	Linagliptin	229	k.A.	k.A.	-0,38	0,71	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	83	k.A.	k.A.	0,22	0,94	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
8,0% - < 9,0 %	Linagliptin	160	k.A.	k.A.	-0,64	0,74	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	51	k.A.	k.A.	0,06	1,17	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥9,0%	Linagliptin	96	k.A.	k.A.	-0,99	1,07	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	29	k.A.	k.A.	-0,27	0,91	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a						Behandlungsunterschied						
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Alter (Jahre)														
<65	Linagliptin	401	k.A.	k.A.	-0,58	0,85	-0,50	0,80	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^e	-0,66	0,08	k.A.	<0,0001
	Placebo	134	k.A.	k.A.	0,08	1,02	0,15	0,81		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
65-74	Linagliptin	97	k.A.	k.A.	-0,47	0,77	-0,45	0,89		s.o.	-0,57	0,16	k.A.	0,0006
	Placebo	35	k.A.	k.A.	0,14	1,02	0,11	0,83		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥75	Linagliptin	15	k.A.	k.A.	-0,43	0,55	-0,46	0,81		s.o.	-0,70	0,40	k.A.	0,0834
	Placebo	6	k.A.	k.A.	0,38	0,57	0,23	0,83		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Geschlecht														
Männlich	Linagliptin	273	k.A.	k.A.	-0,53	0,82	-0,46	1,16	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^f	-0,66	0,12	k.A.	<0,0001
	Placebo	101	k.A.	k.A.	0,21	0,99	0,20	1,11		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Weiblich	Linagliptin	240	k.A.	k.A.	-0,59	0,84	-0,44	1,08		s.o.	-0,53	0,14	k.A.	0,0002
	Placebo	74	k.A.	k.A.	-0,04	1,01	0,09	1,03		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a							Behandlungsunterschied					
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Diabetesdauer														
bis 1 Jahr	Linagliptin	54	k.A.	k.A.	-0,46	0,90	-0,40	0,88	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^g	-0,19	0,21	k.A.	0,3595
	Placebo	22	k.A.	k.A.	-0,33	1,08	-0,21	0,84		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
>1 bis 5 Jahre	Linagliptin	174	k.A.	k.A.	-0,53	0,82	-0,46	0,92		s.o.	-0,53	0,12	k.A.	<0,0001
	Placebo	60	k.A.	k.A.	0,06	1,00	0,07	0,85		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
>5 Jahre	Linagliptin	285	k.A.	k.A.	-0,59	0,82	-0,53	0,84		s.o.	-0,81	0,10	k.A.	<0,0001
	Placebo	93	k.A.	k.A.	0,24	0,97	0,28	0,87		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Metabolisches Syndrom														
Nein	Linagliptin	228	k.A.	k.A.	-0,58	0,83	-0,53	0,91	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^h	-0,72	0,11	k.A.	<0,0001
	Placebo	74	k.A.	k.A.	0,16	1,1	0,18	0,86		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Ja	Linagliptin	285	k.A.	k.A.	-0,54	0,83	-0,46	0,84		s.o.	-0,58	0,10	k.A.	<0,0001
	Placebo	101	k.A.	k.A.	0,06	0,93	0,12	0,80		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

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

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung aller Werte für die SD

d: ANOVA mit Behandlung, kategorielltem Baseline-HbA1c, Antidiabetika-Einnahme vor der Studie und Behandlung*kategorielltem Baseline-HbA1c als Variablen

e: ANCOVA mit Behandlung, Baseline-HbA1c, Anzahl Antidiabetika vor der Studie, Alter (kategoriell) und Behandlung*Alter (kategoriell) als Variablen

f: ANCOVA mit Behandlung, Baseline-HbA1c, Anzahl Antidiabetika vor der Studie, Geschlecht, Gewicht (kategoriell) und Behandlung*Geschlecht als Variablen

g: ANCOVA mit Behandlung, Baseline-HbA1c, Anzahl Antidiabetika vor der Studie, Diabetesdauer (kategoriell) und Behandlung*Diabetesdauer (kategoriell) als Variablen

h: ANCOVA mit Behandlung, Baseline-HbA1c, Anzahl Antidiabetika vor der Studie, metabolischem Syndrom (ja/nein) und Behandlung*metabolisches Syndrom als Variablen

ANOVA: Varianz-Analyse, ANCOVA: Kovarianz-Analyse; FAS: full analysis set; ggü: gegenüber, LOCF: last observation carried forward; k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, s.o. siehe oben

Quellen: CSR 1218.17

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppen für Hypoglykämien aus RCT 1218.18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

Subgruppe	Arm	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^{b,c}	% mit Ereignis ^d	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
							Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (Jahre)											
<65	Linagliptin	Anzahl der Patienten mit vom Versuchsleiter definierten hypoglykämischen Ereignissen ^e	575	131	22,8	TS ^f	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		192	23	12,0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
65-74	Linagliptin		179	40	22,3		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		63	16	25,4		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥75	Linagliptin		38	17	44,7		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		8	3	37,5		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: 3 Hypoglykämien in der Linagliptin-Gruppe und 0 in der Placebo-Gruppe traten nach Beginn der Rescue-Therapie (Pioglitazon) auf

d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

e: muss nicht eine der vier in der Studie prä-definierten Hypoglykämie-Kategorien erfüllen

f: es wurden auch Hypoglykämien nach Beginn der Rescue-Therapie (Pioglitazon) berücksichtigt

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar;

SE: Standardfehler; TS: treated set

Quellen: CSR 1218.18

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppen für den HbA1c aus RCT 1218.18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

Subgruppe	Arm	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}		Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
			Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert							
Baseline HbA1c-Wert														
<7,5%	Linagliptin	176	k.A.	k.A.	-0,32	0,56	-0,32	0,80	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^d	-0,59	0,12	k.A.	<0,0001
	Placebo	66	k.A.	k.A.	0,27	0,81	0,27	0,81		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
7,5% - < 8,0%	Linagliptin	169	k.A.	k.A.	-0,53	0,74	-0,53	0,78		s.o.	-0,33	0,13	k.A.	0,0110
	Placebo	53	k.A.	k.A.	-0,21	0,65	-0,21	0,80		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
8,0% - < 9,0 %	Linagliptin	297	k.A.	k.A.	-0,86	0,90	-0,86	0,86		s.o.	-0,71	0,10	k.A.	<0,0001
	Placebo	95	k.A.	k.A.	-0,15	0,86	-0,15	0,78		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥9,0%	Linagliptin	136	k.A.	k.A.	-1,16	0,93	-1,16	0,82		s.o.	-0,75	0,14	k.A.	<0,0001
	Placebo	48	k.A.	k.A.	-0,41	1,02	-0,41	0,83		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied							
							Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Baseline HbA1c-Wert														
<8,5%	Linagliptin	504	k.A.	k.A.	-0,53	0,73	-0,53	0,90	FAS, LOCF	s.o.	-0,53	0,07	k.A.	<0,0001
	Placebo	163	k.A.	k.A.	0,01	0,77	0,01	0,77		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥8,5	Linagliptin	274	k.A.	k.A.	-1,07	0,95	-1,07	0,83		s.o.	-0,79	0,10	k.A.	<0,0001
	Placebo	99	k.A.	k.A.	-0,28	0,98	-0,28	0,80		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Baseline HbA1c-Wert														
<8,0%	Linagliptin	345	k.A.	k.A.	-0,43	0,66	-0,43	0,74	FAS, LOCF	s.o.	-0,48	0,09	k.A.	<0,0001
	Placebo	119	k.A.	k.A.	0,06	0,78	0,06	0,87		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥8,0	Linagliptin	433	k.A.	k.A.	-0,95	0,92	-0,95	0,83		s.o.	-0,72	0,08	k.A.	<0,0001
	Placebo	143	k.A.	k.A.	-0,23	0,92	-0,23	0,84		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a							Behandlungsunterschied					
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Baseline HbA1c-Wert														
<7,0%	Linagliptin	36	k.A.	k.A.	-0,17	0,61	k.A.	k.A.	FAS, LOCF	s.o.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	15	k.A.	k.A.	0,14	1,05	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
7,0% - < 8,0%	Linagliptin	309	k.A.	k.A.	-0,46	0,66	k.A.	k.A.		s.o.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	104	k.A.	k.A.	0,04	0,74	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
8,0% - < 9,0 %	Linagliptin	297	k.A.	k.A.	-0,86	0,90	k.A.	k.A.		s.o.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	95	k.A.	k.A.	-0,15	0,86	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥9,0%	Linagliptin	136	k.A.	k.A.	-1,16	0,93	k.A.	k.A.		s.o.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	48	k.A.	k.A.	-0,41	1,02	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied							
							Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Alter (Jahre)														
<65	Linagliptin	565	k.A.	k.A.	-0,69	0,84	-0,68	0,71	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^e	-0,61	0,07	k.A.	<0,0001
	Placebo	192	k.A.	k.A.	-0,08	0,88	-0,08	0,83		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
65-74	Linagliptin	175	k.A.	k.A.	-0,77	0,83	-0,79	0,79		s.o.	-0,64	0,12	k.A.	<0,0001
	Placebo	62	k.A.	k.A.	-0,17	0,74	-0,15	0,79		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥75	Linagliptin	38	k.A.	k.A.	-0,90	1,14	-0,92	0,80		s.o.	-0,61	0,32	k.A.	0,0533
	Placebo	8	k.A.	k.A.	-0,24	1,42	-0,31	0,82		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Geschlecht														
Männlich	Linagliptin	364	k.A.	k.A.	-0,64	0,88	-0,67	0,76	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^f	-0,54	0,08	k.A.	<0,0001
	Placebo	127	k.A.	k.A.	-0,11	0,91	-0,13	0,79		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Weiblich	Linagliptin	414	k.A.	k.A.	-0,79	0,83	-0,75	0,81		s.o.	-0,69	0,08	k.A.	<0,0001
	Placebo	135	k.A.	k.A.	-0,10	0,83	-0,07	0,81		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied							
							Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Diabetesdauer														
bis 1 Jahr	Linagliptin	24	k.A.	k.A.	-0,23	0,97	-0,32	0,83	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^g	0,17	0,40	k.A.	0,6698
	Placebo	5	k.A.	k.A.	-0,46	1,13	-0,49	0,80		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
>1 bis 5 Jahre	Linagliptin	185	k.A.	k.A.	-0,64	0,86	-0,67	0,82		s.o.	-0,66	0,12	k.A.	<0,0001
	Placebo	64	k.A.	k.A.	0,04	0,87	0	0,80		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
>5 Jahre	Linagliptin	569	k.A.	k.A.	-0,76	0,84	-0,75	0,72		s.o.	-0,63	0,07	k.A.	<0,0001
	Placebo	193	k.A.	k.A.	-0,14	0,86	-0,13	0,83		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Metabolisches Syndrom														
Nein	Linagliptin	241	k.A.	k.A.	-0,67	0,96	-0,66	0,78	FAS, LOCF	adjustierte Differenz ^h	-0,68	0,10	k.A.	<0,0001
	Placebo	91	k.A.	k.A.	0,05	0,85	0,03	0,76		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Ja	Linagliptin	537	k.A.	k.A.	-0,74	0,81	-0,75	0,70		s.o.	-0,58	0,07	k.A.	<0,0001
	Placebo	171	k.A.	k.A.	-0,18	0,87	-0,17	0,78		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung aller Werte für die SD

d: ANOVA mit Behandlung, kategoriellm Baseline-HbA1c und Behandlung*kategoriellm Baseline HbA1c als Variablen

e: ANCOVA mit Behandlung, Baseline-HbA1c und Alter (kategoriell) als Variablen

f: ANCOVA mit Behandlung, Baseline-HbA1c, Geschlecht und Gewicht (kategoriell) als Variablen

g: ANCOVA mit Behandlung, Baseline-HbA1c und Diabetesdauer (kategoriell) als Variablen

h: ANCOVA mit Behandlung, Baseline-HbA1c und metabolischem Syndrom (ja/nein) als Variablen

ANOVA: Varianz-Analyse, ANCOVA: Kovarianz-Analyse; FAS: full analysis set; ggü: gegenüber, LOCF: last observation carried forward; k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, s.o. siehe oben

Quellen: CSR 1218.18

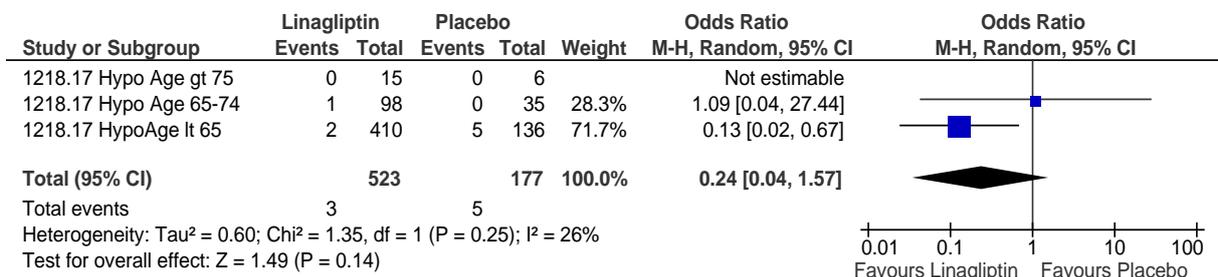
Subgruppen für Hypoglykämien

Die Subgruppenanalysen für Hypoglykämien bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter wurden für die Studien 1218.50, 1218.17 und 1218.18 mittels Interaktionsanalyse mit Hilfe der Meta-Analyse-Technik auf Effektmodifikatoren geprüft.

Studie 1218.50

Für die Studie 1218.50 sind keine Odds-Ratios für die Altersgruppen definiert. Ein Vergleich der Subgruppen ist daher nicht möglich.

Studie 1218.17

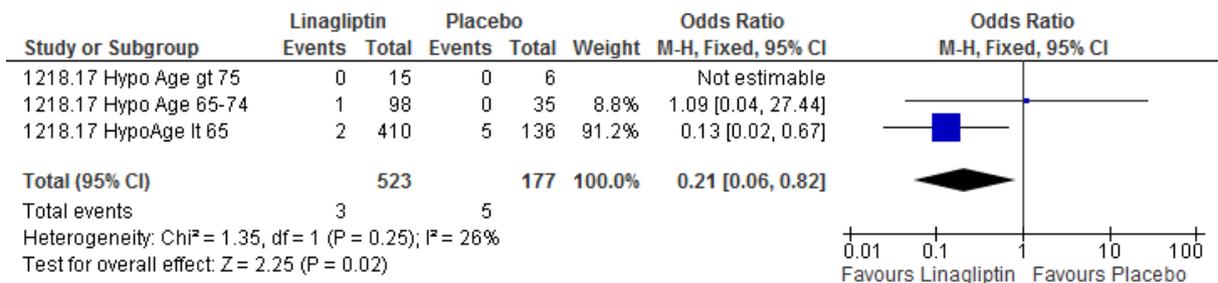


Hypo Age gt 75 = Hypoglykämien bei Patienten ≥ 75 Jahre

Hypo Age 65-74 = Hypoglykämien bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren

Hypo Age lt 65 = Hypoglykämien bei Patienten < 65 Jahre

Abbildung 3: Meta-Analyse für Hypoglykämie bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Linagliptin versus Placebo (Random-Effects-Model (REM))



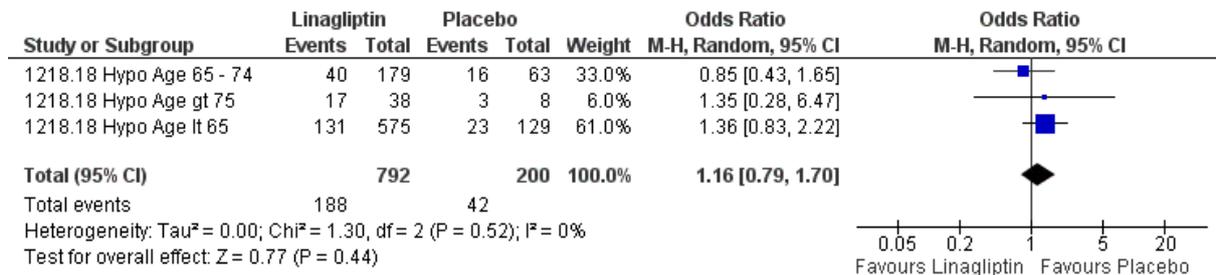
Hypo Age gt 75 = Hypoglykämien bei Patienten ≥ 75 Jahre

Hypo Age 65-74 = Hypoglykämien bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren

Hypo Age lt 65 = Hypoglykämien bei Patienten < 65 Jahre

Abbildung 4: Meta-Analyse für Hypoglykämie bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Linagliptin versus Placebo (Fixed-Effects-Model (FEM))

Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für Hypoglykämie aus RCT liegt bei 0,25. Das Merkmal Alter ist demnach kein Effektmodifikator für Hypoglykämie.

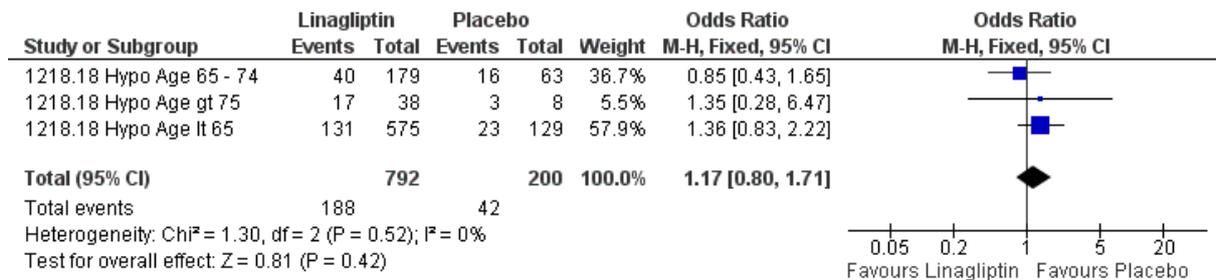
Studie 1218.18

Hypo Age gt 75 = Hypoglykämien bei Patienten ≥ 75 Jahre

Hypo Age 65-74 = Hypoglykämien bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren

Hypo Age lt 65 = Hypoglykämien bei Patienten < 65 Jahre

Abbildung 5: Meta-Analyse für Hypoglykämie bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Linagliptin versus Placebo (REM)



Hypo Age gt 75 = Hypoglykämien bei Patienten ≥ 75 Jahre

Hypo Age 65-74 = Hypoglykämien bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren

Hypo Age lt 65 = Hypoglykämien bei Patienten < 65 Jahre

Abbildung 6: Meta-Analyse für Hypoglykämie bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Linagliptin versus Placebo (FEM)

Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für Hypoglykämie aus RCT liegt bei 0,52. Das Merkmal Alter ist demnach kein Effektmodifikator für Hypoglykämie.

Subgruppen für HbA1c**Einfluss des Subgruppenmerkmals kategorieller Baseline-HbA1c**

Tabelle 4-65: Katogorisierung des Subgruppenmerkmals Baseline-HbA1c

Kategorisierung a	Kategorisierung b	Kategorisierung c	Kategorisierung d
HbA1c	HbA1c	HbA1c	HbA1c
<7,5%	<8,5%	<7,0%	<8,0%
7,5% - <8%	≥8,5%	7,0% - <8%	≥8,0%
8% - <9%	k.A.	8% - <9%	k.A.
≥9%	k.A.	≥9%	k.A.

Es werden Ergebnisse eines ANOVA Modells angegeben, das u.a. die Variablen Behandlung, kategorieller Baseline-HbA1c und Behandlung*kategorieller Baseline-HbA1c enthält.

1. Monotherapie (Studie 1218.50)

Das Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (a) hat keinen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p=0,5389$). Der Interaktionsterm Behandlung*kategorieller Baseline-HbA1c ist ebenso nicht statistisch signifikant ($p=0,2581$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Baseline-HbA1c-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist der kategorielle Baseline-HbA1c kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

Der Interaktionsterm zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (b) ist statistisch signifikant ($p=0,0306$). Diese Daten zeigen somit einen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Baseline-HbA1c-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie kann der kategorielle Baseline-HbA1c als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden.

Ergebnisse eines ANOVA Modells zum Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (c) liegen nicht vor. Zu dieser Subgruppenanalyse ist daher keine Aussage möglich.

Der Interaktionsterm zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (d) ist statistisch signifikant ($p=0,0447$). Diese Daten zeigen somit einen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Baseline-HbA1c-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie kann der kategorielle Baseline-HbA1c als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden.

2. Kombination mit Metformin (Studie 1218.17)

Das Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (a) hat einen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p < 0,0001$). Der Interaktionsterm Behandlung*kategorieller Baseline-HbA1c ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,8751$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Baseline-HbA1c-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist der kategorielle Baseline-HbA1c kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

Das Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (b) hat einen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p < 0,0001$). Der Interaktionsterm Behandlung*kategorieller Baseline-HbA1c ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1982$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Baseline-HbA1c-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist der kategorielle Baseline-HbA1c kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

Ergebnisse eines ANOVA Modells zum Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (c) liegen nicht vor. Zu dieser Subgruppenanalyse ist daher keine Aussage möglich.

Das Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (d) hat einen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p < 0,0001$). Der Interaktionsterm Behandlung*kategorieller Baseline-HbA1c ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,4133$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Baseline-HbA1c-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist der kategorielle Baseline-HbA1c kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

3. Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Studie 1218.18)

Das Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (a) hat einen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p < 0,0001$). Der Interaktionsterm Behandlung*kategorieller Baseline-HbA1c ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,0728$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Baseline-HbA1c-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist der kategorielle Baseline-HbA1c kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

Der Interaktionsterm zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (b) ist statistisch signifikant ($p = 0,0388$). Diese Daten zeigen somit einen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Baseline-HbA1c-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie kann der kategorielle Baseline-HbA1c als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden.

Ergebnisse eines ANOVA Modells zum Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (c) liegen nicht vor. Zu dieser Subgruppenanalyse ist daher keine Aussage möglich.

Der Interaktionsterm zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal kategorieller Baseline-HbA1c (d) ist statistisch signifikant ($p = 0,0486$). Diese Daten zeigen somit einen

Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Baseline-HbA1c-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie kann der kategorielle Baseline-HbA1c als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden.

Ergebnisse weiterer Subgruppenanalysen liegen nur für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff vor:

Analyse zum Einfluss des Subgruppenmerkmals Alter

Es werden Ergebnisse eines ANCOVA Modells angegeben, das u.a. Behandlung, Baseline-HbA1c, Anzahl Antidiabetika vor der Studie und Alter (kategoriell) (Studie 1218.17) bzw. Behandlung, Baseline-HbA1c und Alter (kategoriell) (Studie 1218.18) als Variablen enthält.

1. Kombination mit Metformin (Studie 1218.17)

Das Subgruppenmerkmal Alter hat keinen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p=0,9566$). Der Interaktionsterm Behandlung*Alter ist ebenso nicht statistisch signifikant ($p=0,8788$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Alter-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist das Alter kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

2. Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Studie 1218.18)

Das Subgruppenmerkmal Alter hat keinen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p=0,1752$). Der Interaktionsterm Behandlung*Alter ist ebenso nicht statistisch signifikant ($p=0,9760$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Alter-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist das Alter kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

Analyse zum Einfluss des Subgruppenmerkmals Geschlecht

Es werden Ergebnisse eines ANCOVA Modells angegeben, das u.a. Behandlung, Baseline-HbA1c, Anzahl Antidiabetika vor der Studie, Geschlecht, Gewicht (kategoriell) und Behandlung*Geschlecht (Studie 1218.17) bzw. Behandlung, Baseline-HbA1c, Geschlecht und Gewicht (kategoriell) (Studie 1218.18) als Variablen enthält.

1. Kombination mit Metformin (Studie 1218.17)

Das Subgruppenmerkmal Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p=0,6078$). Der Interaktionsterm Behandlung*Geschlecht ist ebenso nicht statistisch signifikant ($p=0,4865$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Geschlecht-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist das Geschlecht kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

2. Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Studie 1218.18)

Das Subgruppenmerkmal Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p=0,9050$). Der Interaktionsterm Behandlung*Geschlecht ist ebenso nicht statistisch signifikant ($p=0,2099$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Geschlecht-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist das Geschlecht kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

Analyse zum Einfluss des Subgruppenmerkmals Diabetesdauer

Es werden Ergebnisse eines ANCOVA Modells angegeben, das u.a. Behandlung, Baseline-HbA1c, Anzahl Antidiabetika vor der Studie, Diabetesdauer (kategorisch) und Behandlung*Diabetesdauer (kategorisch) (Studie 1218.17) bzw. Behandlung, Baseline-HbA1c und Diabetesdauer (kategorisch) (Studie 1218.18) als Variablen enthält.

1. Kombination mit Metformin (Studie 1218.17)

Das Subgruppenmerkmal Diabetesdauer hat keinen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p=0,2886$). Der Interaktionsterm Behandlung*Diabetesdauer ist statistisch signifikant ($p=0,0154$). Diese Daten zeigen somit einen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Diabetesdauer-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie kann die Diabetesdauer als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke angesehen werden.

2. Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Studie 1218.18)

Das Subgruppenmerkmal Diabetesdauer hat keinen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p=0,3056$). Der Interaktionsterm Behandlung*Diabetesdauer ist ebenso nicht statistisch signifikant ($p=0,1296$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Diabetesdauer-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist die Diabetesdauer kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

Analyse zum Einfluss des Subgruppenmerkmals Metabolisches Syndrom

Es werden Ergebnisse eines ANCOVA Modells angegeben, das u.a. Behandlung, Baseline-HbA1c, Anzahl Antidiabetika vor der Studie, metabolisches Syndrom (ja/nein) und Behandlung*metabolisches Syndrom (Studie 1218.17) bzw. Behandlung, Baseline-HbA1c und metabolischem Syndrom (ja/nein) (Studie 1218.18) als Variablen enthält.

1. Kombination mit Metformin (Studie 1218.17)

Das Subgruppenmerkmal Metabolisches Syndrom hat keinen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p=0,9065$). Der Interaktionsterm Behandlung*Metabolisches Syndrom ist ebenso nicht statistisch signifikant ($p=0,3491$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Metabolisches Syndrom-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist das Vorliegen eines metabolischen Syndroms kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

2. Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Studie 1218.18)

Das Subgruppenmerkmal Metabolisches Syndrom hat einen Einfluss auf die Änderung des HbA1c ($p=0,0194$). Der Interaktionsterm Behandlung*Metabolisches Syndrom ist nicht statistisch signifikant ($p=0,3851$). Diese Daten zeigen somit keinen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Placebo in den Metabolisches Syndrom-Subgruppen. Auf Basis dieser Studie ist das Vorliegen eines metabolischen Syndroms kein Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke.

Es wurde keine Meta-Analyse für Subgruppen aus verschiedenen Studien durchgeführt, weil es jeweils nur eine Studie für die Monotherapie, für die Kombination mit Metformin und für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gab.

4.3.1.3.18 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.

Studie 1218.50:

In dieser RCT für Linagliptin vs. Placebo in der Monotherapie bei Metformin ungeeigneten Patienten (erster Teil der Studie 1218.50) zeigten sich folgende Ergebnisse bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin:

- Die Gesamtrate an Todesfällen war sehr gering (Linagliptingruppe 0,7%, $n=1/151$, Placebogruppe 0%). In der Placebogruppe gab es keine Todesfälle. In der Linagliptingruppe wurde ein Todesfall dokumentiert, der jedoch nicht mit der Behandlung in Verbindung gebracht wurde.
- Die Hospitalisierungsrate während der Studie war in der Linagliptingruppe etwas niedriger als in der Placebogruppe (Linagliptingruppe: 0%, Placebogruppe: 1,3%).
- Der HbA1c-Wert wurde in der Linagliptingruppe statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebogruppe (adjustierte Differenz für Linagliptin minus Placebo -0,60%, 95%-KI [-0,88%; -0,32%], $p<0,0001$).

- Die Gesamtrate hypoglykämischer Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 1,3%, n=2/151), Placebo-Gruppe: 0%, n=0/76). Die beiden hypoglykämischen Ereignisse in der Linagliptin-Gruppe traten symptomatisch auf mit einem Blutzucker >70mg/dl bzw. ohne Blutzuckermessung. Zwar traten geringfügig mehr Hypoglykämien in der Linagliptin-Gruppe auf, der HbA1c-Wert konnte in dieser Gruppe aber signifikant stärker reduziert werden. Es kann daher keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes gemacht werden.
- Es traten in beiden Gruppen keine hypoglykämischen Ereignisse auf (insbesondere keine schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse), die die Definition der Hypoglykämien in der Studie (siehe Kapitel 4.2.5.2) erfüllen. Bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c unter Linagliptin ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin.
- Im Hinblick auf die Lebensqualität konnte in beiden Gruppen eine vergleichbare Verbesserung erzielt werden (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptin-Gruppe: 6,8 Punkte [Standardabweichung (SD) 18,2], Placebo-Gruppe: 10,4 Punkte [SD 22,1]).
- Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 40,4%, Placebo-Gruppe: 48,7%).
- Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 0,7%, Placebo-Gruppe: 1,3%).
- Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 2,0%, Placebo-Gruppe: 0%).
- Die Gesamtrate kardialer unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 1,3%, Placebo-Gruppe: 1,3%).
- Die Gesamtrate vaskulärer unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 1,3%, Placebo-Gruppe: 2,6%).
- In beiden Behandlungsgruppen konnte eine vergleichbare Gewichtsveränderung erreicht werden. Die adjustierte mittlere Veränderung betrug in der Linagliptin-Gruppe -1,28kg [SD 6,04] und in der Placebo-Gruppe -2,08kg [SD 4,52]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (adjustierte Differenz 0,81kg, 95%-KI [-0,25kg; 1,86kg], p=0,1323).

Studie 1218.17:

In dieser RCT für Linagliptin vs. Placebo in der Kombination mit Metformin zeigten sich folgende Ergebnisse bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin:

- Während der gesamten Studiendauer trat in keiner der beiden Gruppen ein Todesfall auf.
- Die Hospitalisierungsrate während der Studie war in der Linagliptingruppe geringfügig höher als in der Placebogruppe (Linagliptingruppe: 3,3%, Placebogruppe: 1,7%).
- Der HbA1c-Wert wurde in der Linagliptingruppe statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebogruppe (adjustierte Differenz für Linagliptin minus Placebo -0,64%, 95%-KI [-0,78%, -0,50%], $p < 0,0001$).
- Die Gesamtrate hypoglykämischer Ereignisse war in der mit Linagliptin behandelten Gruppe geringer als in der Placebogruppe (Linagliptingruppe: 0,6%, $n=3/523$; Placebogruppe: 2,8%, $n=5/177$). Bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin.
- In beiden Gruppen traten keine schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse auf. Bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c in der Linagliptingruppe ergibt sich ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin.
- Von den als nicht-schwerwiegend beurteilten Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten von ≥ 54 mg/dl - ≤ 70 mg/dl bzw. unter 54 mg/dl waren in der Linagliptingruppe kein (0%) und in der Placebogruppe 1,7% bzw. 0,6% der Patienten betroffen. Bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c in der Linagliptingruppe ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin.
- Die Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D mittels VAS) war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptingruppe: 3,2 Punkte [SD 12,1], Placebogruppe: 3,3 Punkte [SD 13,5]).
- Die Veränderungen im Bezug auf Therapiezufriedenheit gemessen mit Hilfe der Selbstbeurteilungsskala DTSQs waren in beiden Gruppen vergleichbar (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptin: MD 2,1 (SD 5,4), Placebo: MD 1,2 (SD 5,89)).
- Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in beiden Gruppen ähnlich (Linagliptingruppe: 52,8%, Placebogruppe: 55,4%).
- Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war unter Linagliptin leicht höher als unter Placebo (Linagliptingruppe: 3,4%, Placebogruppe 2,3%).

- Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 1,5%, Placebo-Gruppe: 1,7%).
- Kardiale unerwünschte Ereignisse traten unter Linagliptin etwas häufiger auf als unter Placebo auf (Linagliptin-Gruppe: 2,3%, Placebo-Gruppe: 0,6%).
- Unerwünschte vaskuläre Ereignisse traten in den beiden Gruppen ähnlich häufig auf (Linagliptin-Gruppe: 4,2%, Placebo-Gruppe: 4,0%).
- In beiden Behandlungsgruppen konnte eine ähnliche Veränderung des Gewichts erreicht werden. Im Mittel veränderte sich das Gewicht in der Linagliptin-Gruppe um -0,4kg [SD 3,3] und in der Placebo-Gruppe um -0,5kg [SD 3,3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (adjustierte Differenz 0,04kg 95%-KI [-0,61kg; 0,69kg], $p < 0,9095$).

Studie 1218.18:

In dieser RCT für Linagliptin vs. Placebo in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff zeigten sich folgende Ergebnisse bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin:

- Während der gesamten Studiendauer trat in keiner der beiden Gruppen ein Todesfall auf.
- Der Anteil der Patienten mit einer Hospitalisierung war in den beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 2,9%; Placebo-Gruppe: 3,4%)
- Der HbA1c-Wert wurde in der Linagliptin-Gruppe statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz Linagliptin minus Placebo -0,62%, 95%-KI [-0,73%; -0,50%], $p < 0,0001$).
- Die Gesamtrate hypoglykämischer Ereignisse war in der Linagliptin-Gruppe leicht höher als in der Placebo-Gruppe (Linagliptin-Gruppe: 23,7%, $n=188/792$; Placebo-Gruppe: 16%, $n=42/263$; OR 1,64, 95%-KI [1,14; 2,38], $p=0,0083$). Jedoch konnte in der Linagliptin-Gruppe der HbA1c-Wert signifikant stärker als in der Placebo-Gruppe gesenkt werden. Daher kann keine abschließende Aussage in Bezug auf Hypoglykämien gemacht werden.
- Insgesamt kam es in der Linagliptin-Gruppe seltener zu schwerwiegenden Hypoglykämien (Linagliptin-Gruppe: 0,6%, $n=5/792$, Placebo-Gruppe: 0,8%, $n=2/263$). Des Weiteren konnte in der Linagliptin-Gruppe der HbA1c-Wert signifikant stärker als in der Placebo-Gruppe gesenkt werden. Somit ergibt sich bei schwerwiegenden Hypoglykämien ein Vorteil für Linagliptin.
- Insgesamt kam es in der Linagliptin-Gruppe häufiger zu nicht-schwerwiegenden ($PG \geq 54$ und ≤ 70 mg/dL) Hypoglykämien (Linagliptin-Gruppe: 9,6%, $n=76/792$,

Placebogruppe: 5,7%, n=15/263). Jedoch konnte in der Linagliptingruppe der HbA1c-Wert signifikant stärker als in der Placebogruppe gesenkt werden. Daher kann keine abschließende Aussage in Bezug auf nicht-schwerwiegende Hypoglykämien ($PG \geq 54$ und ≤ 70 mg/dL) gemacht werden.

- Insgesamt kam es in der Linagliptingruppe häufiger zu nicht-schwerwiegenden ($PG < 54$ mg/dL) Hypoglykämien (Linagliptingruppe: 6,4%, n=51/792 Placebogruppe: 3,8%, n=10/263). Jedoch konnte in der Linagliptingruppe der HbA1c-Wert signifikant stärker als in der Placebogruppe gesenkt werden. Daher kann keine abschließende Aussage in Bezug auf nicht-schwerwiegende ($PG < 54$ mg/dL) Hypoglykämien gemacht werden.
- Im Hinblick auf die Lebensqualität (EQ-5D mittels VAS) wurde in der Linagliptingruppe eine höhere Verbesserung erzielt (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptingruppe: 4,6 Punkte [SD 16,0], Placebogruppe: 3,5 Punkte [SD 14,8]).
- Im Vergleich zur Placebogruppe war die mittleren Änderungen im Vergleich zu Baseline bei der Therapiezufriedenheit gemessen mit Hilfe der Selbstbeurteilungsskala DTSQs in der Linagliptingruppe größer als in der Placebogruppe (Linagliptin: MD: 0,67 [SD 4,9] Placebo: MD: 0,35 [SD 4,72]).
- Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptingruppe: 66,3%, Placebogruppe: 59,7%).
- Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptingruppe: 3,2%, Placebogruppe: 3,8%).
- Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptingruppe: 2,9%, Placebogruppe: 1,9%).
- Die Gesamtrate kardialer unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptingruppe: 2,5%, Placebogruppe: 1,9%).
- Die Gesamtrate vaskulärer unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptingruppe: 4,3%, Placebogruppe: 2,3%).
- In beiden Behandlungsgruppen konnte eine vergleichbare Veränderung des Gewichts erreicht werden. Im Mittel veränderte sich das Gewicht in der Linagliptingruppe um 0,27 kg [SD 2,4] und in der Placebogruppe um -0,06 kg [SD 2,5]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant (adjustierte Differenz 0,33kg 95%-KI [0,04kg; 0,69kg], p=0,0803)

Zusammenfassung der Ergebnisse für Subgruppenanalysen

In der Monotherapie (1218.50) und in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (1218.18) kann auf Basis der Daten nur der kategorielle Baseline-HbA1c und auch nur bei 2 von 3 verschiedenen Kategorisierungen als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den HbA1c angesehen werden. Die übrigen Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und Metabolisches Syndrom sind auf Basis der Daten keine Effektmodifikatoren hinsichtlich der Effektstärke für den HbA1c.

In der Kombination mit Metformin kann auf Basis der Daten nur die Diabetesdauer (kategoriell) als Effektmodifikator hinsichtlich der Effektstärke für den HbA1c angesehen werden. Die übrigen Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht, kategorieller Baseline-HbA1c und Metabolisches Syndrom sind auf Basis der Daten keine Effektmodifikatoren hinsichtlich der Effektstärke für den HbA1c.

In der Monotherapie (1218.50), Kombination mit Metformin (1218.17) und in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (1218.18) ist das Subgruppenmerkmal Alter kein Effektmodifikator für Hypoglykämien.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1. Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Da Sitagliptin kein Produkt von Boehringer Ingelheim ist und daher die Zulassungs- und Studienunterlagen von Merck Sharp & Dohme Corp. nicht vorliegen, kann die Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht in die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, nicht ausgefüllt werden.

4.3.2.1.1.2. Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche

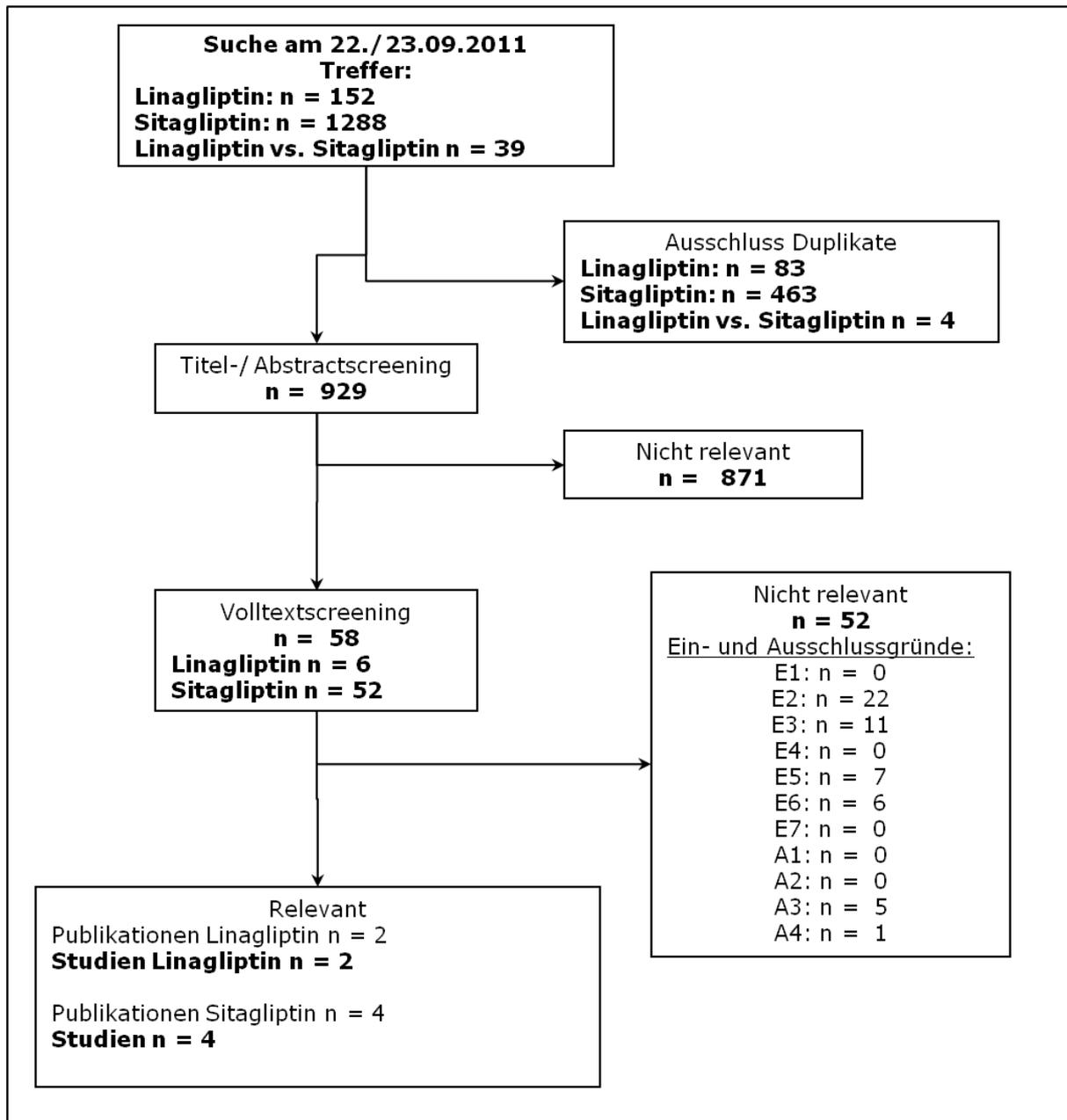


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien - Studien für indirekten Vergleich

4.3.2.1.1.3. Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-66: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ^d (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Charbonnel 2006 (MK-0431-020)	clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [54, 55] ICTRP, Suchportal der WHO [56]	Nein	Ja
Hermansen 2007 (MK-0431-035)	clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [57, 58] ICTRP, Suchportal der WHO [59]	Nein	Ja
Raz 2008 (MK-0431-053)	clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [60, 61] ICTRP, Suchportal der WHO [62]	Nein	Ja
MK-0431-074 ^c	clinicaltrials.gov [63] ICTRP, Suchportal der WHO [64]	Nein	Nein
Scott 2008 (MK-0431-801):	clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [65, 66] ICTRP, Suchportal der WHO [67]	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.

c: Da zur Studie MK-0431-074 keine Publikation im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert werden konnte und somit keine abschließenden Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien gemacht werden können, geht diese Studie nicht in den Studienpool für Sitagliptin ein.

d: Da Sitagliptin kein Produkt von Boehringer Ingelheim ist und daher die Zulassungs- und Studienunterlagen von Merck Sharp & Dohme Corp. nicht vorliegen, wurde die Spalte mit „nein“ ausgefüllt.

4.3.2.1.1.4. Resultierender Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche**Monotherapie:**

Für Sitagliptin liegen keine Studien vor, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Der Hauptgrund dafür ist, dass keine der im Volltext gescreenten Studien Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit oder mit Metforminkontraindikationen eingeschlossen hat. In den

gescreenten Studien sind somit die Kriterien für die Bewertung von Sitagliptin in der Monotherapie nicht erfüllt. Daher werden diese Studien von der Bewertung ausgeschlossen.

Aufgrund der fehlenden Sitagliptin-Studien ist somit ein indirekter Vergleich von Linagliptin mit Sitagliptin in der Monotherapie nicht möglich.

Kombination mit Metformin:

Es wurden drei relevante Sitagliptinstudien (Charbonnel 2006, Raz 2008 und Scott 2008) identifiziert, zu denen jeweils eine Publikation (sowie Studienregistereinträge vorliegen).

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

Es wurde eine relevante Sitagliptinstudie (Hermansen 2007) identifiziert, zu der eine Publikation sowie ein Studienregistereintrag vorliegen. In der Studie Hermansen 2007 war die erlaubte Glimperid-Dosierung 4 bis 8mg; d.h. bei einigen Patienten (keine Angaben zur Anzahl der Patienten vorhanden) wurde die in Deutschland zugelassene Maximaldosis für Glimperid von 6mg überschritten [68]. D.h., das Einschlusskriterium E3 ist unvollständig erfüllt. Glimperid ist jedoch nur ein Komponente der Dreifachkombination von Sitagliptin (bzw. Placebo) plus Metformin plus Glimperid. Daher ist nicht davon auszugehen, dass durch die unvollständige Erfüllung dieses Einschlusskriteriums die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst werden. Die Studie Hermansen 2007 wird somit in den Bericht eingeschlossen.

Das Ergebnis der Informationsbeschaffung für Linagliptin ist in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentiert.

Tabelle 4-67: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Sitagliptin						
Kombination mit Metformin						
Charbonnel 2006 (MK-0431-020)	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [54, 55] ICTRP, Suchportal der WHO [56]	Ja [30, 69]
Raz 2008 (MK-0431-053)	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [60, 61] ICTRP, Suchportal der WHO [62]	Ja [32]
Scott 2008 (MK-0431-801):	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [65, 66] ICTRP, Suchportal der WHO [67]	Ja [33]
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff						
Herman sen 2007 (MK-0431-035)	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja clinicaltrials.gov inklusive Ergebnisse [57, 58] ICTRP, Suchportal der WHO [59]	Ja [31]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Da Sitagliptin kein Produkt von Boehringer Ingelheim ist und daher die Zulassungs- und Studienunterlagen von Merck Sharp & Dohme Corp. nicht vorliegen, wurde die Spalte mit „nein“ ausgefüllt.</p>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind in den folgenden Tabellen beschrieben.

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

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

Tabelle 4-68: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

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
Kombination mit Metformin						
Raz 2008	RCT, multinational, multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebo- kontrolliert, in Parallelgruppen	Erwachsene im Alter von 18–78 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus. Vorbehandlung mit Metformin oder einem anderen oralen Antidiabetikum als Monotherapie oder mit Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum	Sitagliptin 100 mg 1 x tgl. plus Metformin n=96, Placebo plus Metformin n=94	Einstellung auf Metformin mind. 1.500 mg/Tag (falls Vorbehandlung mit anderem Antidiabetikum). Mindestens 6- wöchige Phase mit stabiler Metformindosis, Diät und Bewegung. 2-wöchige einfachblinde Placebo-Run-in- Phase. 30 Wochen doppelblinde Therapie zusätzlich zu Metformin.	Multinationale Studie mit Zentren in Österreich, Israel, Mexico, Peru, USA. Durchführung Juni 2006 bis August 2007	Primärer Endpunkt: - Reduktion von HbA1c nach 18 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: - Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) (z.B. Hypoglykämien) - Abbruch aufgrund von UEs - Gewichts- veränderung

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Charbonnel 2006	Multizentrisch, randomisiert, doppelt verblindet Parallel-Gruppen-Design	Frauen und Männer (18-78 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen unter Metformin-Therapie (mindestens 1500 mg täglich) keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht werden konnte (definiert über HbA1c ≥ 7 und $\leq 10\%$)	Sitagliptin (n=464) Placebo (n=237) Metformin (n=701)	Für Patienten ohne orale Antidiabetika, mit anderen Antidiabetika als Metformin, oder Metformin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum: Bis zu 19 Wochen Titration der Metformin-Monotherapie, danach: 2 Wochen Run-in unter Placebo. Für Patienten, die mindestens 1.500 mg Metformin täglich einnahmen: 2 Wochen Screening/Auswahl Run-in unter Placebo. Danach: 24 Wochen doppelt-verblindete Therapiephase.	Multizentrische Studie in 100 Studienzentren weltweit: 46 Studienzentren in USA, 25 in 11 europäischen Ländern und 29 in 13 anderen Ländern der Welt. Durchführung Juli 2004 bis Februar 2007 (inklusive der hier nicht zu berücksichtigenden Studienphase B)	Primärer Endpunkt: - Reduktion von HbA1c nach 24 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: - Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) (z.B. Hypoglykämien) - Abbruch aufgrund von UEs - Gewichtsveränderung

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Scott 2008	RCT, multinational, multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo und aktiv kontrolliert, in Parallelgruppen	Männer und Frauen (18-75 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus bei denen unter einer stabilen Metformin-Therapie (≥ 1.500 mg täglich über 10 Wochen) keine ausreichende Blutzuckereinstel- lung erreicht werden konnte (definiert über HbA1c ≥ 7 und $\leq 11\%$)	Sitagliptin (n= 94) Rosiglitazon (n=87) Placebo (n=92)	2-wöchige einfachblinde Placebo Run-in Phase 18 Wochen Therapie zusätzlich zu Metformin	Multinational mit 13 Zentren in 3 europäischen Ländern (Italien, Polen, Schweden) und 23 Zentren in 4 Ländern im Rest der Welt (Australien, Indien, Malaysia, Neuseeland) Durchführung Juni 2006 bis März 2007	Primärer Endpunkt: - Reduktion von HbA1c nach 18 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: - Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) (z.B. Hypoglykämien) - Abbruch aufgrund von UEs - Gewichts- veränderung

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff						
Hermansen 2007	randomisierte, doppel-blinde Parallel-Gruppenstudie	Männer und Frauen zwischen 18 und 75 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen trotz Glimepirid allein oder in Kombination mit Metformin eine ungenügende Blutzuckerkontrolle (HbA1c >7,5% und <10,5%) vorliegt	n=113 (Glimepirid + Metformin + Placebo) n=116 (Glimepirid + Metformin + Sitagliptin)	einfach verblindete 2-wöchige Run-in-Phase und doppel-blinde Behandlungsphase (24 Wochen)	Multinationale Studie mit 27 Studienzentren in den USA, 25 Zentren in 11 europäischen Ländern und 22 Zentren in 11 weiteren Ländern in der Welt Durchführung: April 2005 bis Januar 2007	Primärer Endpunkt: - Reduktion von HbA1c nach 18 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: - Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) (z.B. Hypoglykämien) - Gewichtsveränderung
Quellen: Charbonnel 2006 ; Raz 2008; Scott 2008; Hermansen 2007						

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

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Sitagliptingruppe	Placebogruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Kombination mit Metformin					
Raz 2008	Sitagliptin 100 mg täglich Metformin in konstanter Dosierung von mindestens 1.500 mg täglich	Placebo 1 x tgl., fixe Dosierung.	Vorbehandlung mit Metformin oder einem anderen oralen Antidiabetikum als Monotherapie oder mit Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum	Metformin mind. 1.500 mg/Tag.	Rescue-Medikation: Glipizid
Charbonnel 2006	Sitagliptin 100 mg täglich Metformin in konstanter Dosierung von mindestens 1500 mg täglich	Placebo 1 x täglich	Für Patienten ohne orale Antidiabetika, mit anderen Antidiabetika als Metformin, oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum: Bis zu 19 Wochen Titration der Metformin-Monotherapie.	Placebo	Rescue-Medikation: Pioglitazon
Scott 2008	Sitagliptin 100 mg täglich Metformin in einer Dosierung von ≥ 1500 mg täglich	Placebo 1 x täglich	Vorbehandlung mit Metformin ≥ 1.500 mg in einer stabilen Dosis über 10 Wochen	Metformin mind. 1.500 mg/Tag.	Keine Angaben zur Rescue-Medikation

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

Studie	Sitagliptingruppe	Placebogruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff					
Hermansen 2007	Glimepirid (≥ 4 mg/Tag) + Metformin (≥ 1500 mg/Tag) + Sitagliptin (100 mg/Tag)	Glimepirid (≥ 4 mg/Tag) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) + Placebo	<p>Patienten nehmen bereits die Begleitmedikation ein (Glimepirid \pm Metformin)</p> <p>Patienten nehmen bereits andere orale Antidiabetika ein (Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie)</p> <p>Patienten nehmen keine oralen Antidiabetika ein (Minstdauer: 8 Wochen vor Studienbeginn)</p>	<p>Patienten die bereits die Begleitmedikation in definierter Dosierung einnehmen [Glimepirid (4 mg/Tag bis zu 8 mg/Tag) + Metformin (1.500 mg/Tag bis zu 3.000 mg/Tag)] starten sofort mit 2-wöchiger Run-in-Phase.</p> <p>Alle übrigen Patienten (ohne vorherige OAD Therapie und HbA1c Wert $\geq 9\%$; Patienten mit anderen OADs haben ihre Therapie vorher abgesetzt) durchlaufen vorher eine 4-wöchige Titrationsphase und eine bis zu 10-wöchige Dosis-Stabilisierungsphase (Run-In).</p>	Rescue-Medikation: Pioglitazon
Quellen: Charbonnel 2006 ; Raz 2008; Scott 2008; Hermansen 2007					

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

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	Diabetes- dauer (Jahre)	HbA1c [% (SD)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Gewicht [kg (SD)]	Stadium der Nierenin- suffizienz ^d	Potentielle Sulfonyl- harnstoff- unverträglich- keit [%]	Anzahl der Studienab- brecher [n (%)]
Kombination mit Metformin										
Raz 2008										
Sitagliptin	96 ^c	53,6 ^c	49,0 / 51,0 ^c	8,4 ^c	9,3 (0,9) ^c	30,1 (4,4) (Basis: n=95 – 1 Wert fehlt) ^c	81,5 (16,8) ^c	k.A.	k.A.	17 (17,7) ^c (1 Abbruch nach Einnahme Rescue- Medikation nicht berück- sichtigt)
Placebo	94 ^c	56,1 ^c	58,5 / 41,5 ^c	7,3 ^c	9,1 (0,8) ^c	30,4 (5,3) ^c	81,2 (19,4) ^c	k.A.	k.A.	14 (14,9) ^c (2 Abbrüche nach Einnahme Rescue- Medikation nicht berück- sichtigt)

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

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	Diabetesdauer (Jahre)	HbA1c [% (SD)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Gewicht [kg (SD)]	Stadium der Niereninsuffizienz ^d	Potentielle Sulfonylharnstoffunverträglichkeit [%]	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)]
Charbonnel 2006										
Sitagliptin	464 ^c	54,4 ^{b,c}	44,2 / 55,8 ^c	6,0 ^{b,c}	8,0 (0,8) ^{b,c}	30,9 (5,3) ^{b,c}	86,7 (17,8) ^{b,c}	k.A.	k.A.	48 (10,4) ^c
Placebo	237 ^c	54,7 ^{b,c}	40,5 / 59,5 ^c	6,6 ^{b,c}	8,0 (0,8) ^{b,c}	31,5 (4,9) ^{b,c}	89,6 (17,5) ^{b,c}	k.A.	k.A.	45 (19,0) ^c
Scott 2008										
Sitagliptin	94 ^c	55,2 ^c	45,0 / 55,0 ^c	4,9 ^c	7,8 (1,0) ^c	30,3 (4,7) ^c	83,1 (17,1) ^c	k.A.	k.A.	9 (10,0) ^c
Placebo	92 ^c	55,3 ^c	41,0 / 59,0 ^c	5,4 ^c	7,7 (0,9) ^c	30,0 (4,5) ^c	84,6 (16,5) ^c	k.A.	k.A.	8 (9,0) ^c
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
Hermansen 2007										
Sitagliptin	116 ^c	56,6 ^c	47,4 / 52,6 ^c	9,3 ^c	8,3 (0,7) ^c	31,3 (5,9) ^c	87,2 (19,7) ^c	k.A.	n.a.	14 (12,1) ^c
Placebo	113 ^c	57,7 ^c	47,8 / 52,2 ^c	10,6 ^c	8,3 (0,7) ^c	30,7 (6,2) ^c	86,7 (21,1) ^c	k.A.	n.a.	21 (18,6) ^c
[w]: weiblich [m]: männlich [BMI]: Body-Mass- [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glycosilierten Hämoglobins [Met]: Metformin [NI] Niereninsuffizienz [Plac]: Placebo [SD]: Standardabweichung, k.A.: keine Angabe; n.a. nicht anwendbar										

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

^d Stadium der Niereninsuffizienz (NI)	Stufe CKD (Chronische Nierenerkrankung)	eGFR (mL/min) (abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate)	
0 (Keine NI)	Kein CKD	≥90*	* Keine Anzeichen eines Nierenschaden
1	1	≥90**	** Albuminurie – Nierenschaden
2:	2	60–89	
3:	3	30–59	
4–5	4–5	<29	

Quelle: [52]

^a Die Angaben in der Tabelle beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT-Population.^b Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet.^c Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten.^d siehe Tabelle^e eigene Berechnung

Kombination mit Metformin:

Für indirekte Vergleiche werden drei RCTs (Charbonnel 2006, Raz 2008, Scott 2008) herangezogen. Diese Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen Gabe von Sitagliptin (add-on Therapie) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin-Therapie.

Alle drei Studien wurden multinational und multizentrisch in den Jahren 2005 bis 2009 durchgeführt, die Länder, in denen sich Studienzentren befanden, können der *Tabelle 4-68* entnommen werden. Die Studien wurden an einem vergleichbaren Studienkollektiv durchgeführt. Es wurden Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus im Alter zwischen 18 und 78 Jahren eingeschlossen. Als Einschlusskriterium definierten Raz 2008 und Charbonnel 2006 eine unzureichende Blutzuckereinstellung unter Metformin-Therapie oder unter alleiniger oder kombinierter Therapie mit anderen oralen Antidiabetika. Im Gegensatz dazu galt bei Scott 2008 eine unzureichende Blutzuckereinstellung unter Metformin-Monotherapie in konstanter Dosierung als Einschlusskriterium. Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus waren von allen 3 Studien ausgeschlossen, weitere Ausschlusskriterien waren Niereninsuffizienz oder zurückliegende Insulin-Therapie. Insgesamt waren Ein- und Ausschlusskriterien der betrachteten drei RCTs vergleichbar.

Die demographischen Daten und Ausgangswerte der Studienteilnehmer in den einzelnen Studienarmen der Sitagliptin-Studien und der Linagliptin-Studie 1218.17 waren vergleichbar (Details können der *Tabelle 4-70* entnommen werden). Die betrachteten Studien unterschieden sich bezüglich des Ausgangs-HbA1c-Wertes. Während in der Studie 1218.17 (Mittlerer HbA1c-Wert 8,1%), bei Charbonnel 2006 (Mittlerer HbA1c-Wert 8,0%) und Scott 2008 (Mittlerer HbA1c-Wert 7,7% bzw. 7,8%) vergleichbare Werte dokumentiert sind, lagen diese in der Studie von Raz 2008 mit 9,1% - 9,3% höher. Ein Großteil der in die Studien eingeschlossenen Patienten hatten vor der Studie bereits eine orale antidiabetische Therapie erhalten.

Alle drei Studien weisen ein vergleichbares Studiendesign auf. Nach einer Wash-out Phase oder einer Stabilisierungsphase folgte eine Run-in Phase mit Placebo. Unterschiede zwischen den Studien zeigen sich in der Dauer der Therapie. So dauerte die Behandlungsphase bei Scott 2008 18 Wochen, in der Studie 1218.17 und bei Charbonnel 2006 24 Wochen. Die Dauer der Behandlung bei Raz 2008 betrug 30 Wochen.

Der Patientenfluss der einzelnen Studien ist in Form eines Flow-Charts in Anhang F dokumentiert. In der Studie von Charbonnel 2006 fand sich in dem Studienarm Placebo in Kombination mit Metformin eine deutlich größere Anzahl an Studienabbrechern im Vergleich zu Sitagliptin in Kombination mit Metformin (19,0% vs. 10,4%). Dies lag insbesondere daran, dass ein Großteil der Studienabbrecher dies mit fehlender Wirksamkeit unter Placebo in Kombination mit Metformin begründete (5,5% vs. 1,5%). In den Studien von Raz 2008 und Scott 2008 fand sich dieser Unterschied nicht.

Die beiden Datensätze (Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin) liefern vergleichbare Endpunkte, die Analysen wurden konsistent durchgeführt. Alle für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien untersuchten als primären Endpunkt die Veränderung des Ausgangswertes des HbA1c am Ende der Therapiephase. Wie oben schon erwähnt unterschied sich die Dauer der Therapiephase in den einzelnen Untersuchungen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte finden sich in *Tabelle 4-68*. Die Feststellung und Dokumentation der Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation während den Untersuchungen erfolgte weitgehend vergleichbar. In den einzelnen Untersuchungen, einschließlich 1218.17, waren die statistischen Methoden zur Berechnung der Daten adäquat und weitestgehend gleich.

Für einen indirekten Vergleich von Linagliptin mit Sitagliptin, beide in Kombination mit Metformin, wurden die Studie 1218.17 und publizierte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien mit Sitagliptin mit vergleichbarem Patientenkontext und identischem Hauptzielparameter identifiziert, in denen die Effekte einer add-on Therapie mit Sitagliptin zu Metformin bei nicht ausreichender Blutzuckersenkung überprüft wurden. Alle Studien hatten ein ähnliches Design, mit einer Wash-out- oder Dosisstabilisierungsphase, gefolgt von einer Placebo-Run-in-Phase. Die Studien unterschieden sich bezüglich ihrer Behandlungsdauer. Bei allen für den indirekten Vergleich ausgewählten Studien handelte es sich um multinationale Studien, die etwa in demselben Zeitraum durchgeführt wurden und weitgehend vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien hatten.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten sind indirekte Vergleiche anhand dieser Untersuchungen möglich und angebracht. Die geringen, oben dargestellten, Unterschiede müssen bei den indirekten Vergleichen berücksichtigt werden.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

Hermansen 2007:

Die Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. In parallelen Gruppen wurden die Effektivität und Verträglichkeit von Sitagliptin in Kombination mit Glimepirid und Metformin vs. Placebo in Kombination mit Glimepirid und Metformin in einem 24-wöchigen Behandlungszeitraum untersucht. Die Untersuchung erfolgte an Typ 2 Diabetikern im Alter zwischen 18 und 75 Jahren. Insgesamt wurden in der Studie 441 Patienten randomisiert. 212 Patienten wurden dem Stratum 1 (106 Sitagliptin in Kombination mit Glimepirid vs. 106 Placebo in Kombination mit Glimepirid) zugewiesen und 229 Stratum 2 (116 Sitagliptin in Kombination mit Glimepirid und Metformin vs. 113 Placebo in Kombination mit Glimepirid und Metformin). Einzig das zweite Stratum ist für die vorliegende Bewertung relevant, weshalb Stratum 1 bei den weiteren Ausführungen nicht berücksichtigt wird.

Dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum ging eine 2-wöchige einfachblinde Run-in-Phase voraus. Während des Behandlungszeitraums erhielt die Interventionsgruppe täglich 100mg Sitagliptin in Kombination mit Glimepirid und Metformin, die Kontrollgruppe täglich eine

Placebo-Tablette sowie Glimperid und Metformin. Die Dosierung von Glimperid ($\geq 4\text{mg/Tag}$) und Metformin ($\geq 1500\text{mg/Tag}$) war in beiden Gruppen identisch.

Die Hauptfragestellung ist der Vergleich von Sitagliptin versus Placebo bzgl. der Veränderung des HbA1c zu Woche 24. Endpunkte zur Analyse der Sicherheit waren v.a. die Inzidenz und Intensität unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien) sowie Laborparameter. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels einer Kovarianz-Analyse. Als Datenbasis zur Auswertung des primären und der sekundären Wirksamkeitsendpunkte diente der All-Patients-Treated (APT) Datensatz, der alle Studienteilnehmer beinhaltet, die mindestens einmal eine Studienmedikation erhielten, zu der sie randomisiert wurden, sowie bei denen ein HbA1c-Wert zu Baseline und während der Behandlungsperiode vorlag. Der APT entspricht dem FAS aus den anderen hier dargestellten Studien. Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte auf Basis des All-Patients-as-Treated Datensatzes (APaT). Hier wurden die Daten der Studienteilnehmer ausgewertet, die mindestens eine Medikation während der Behandlungsperiode erhielten. Das APaT entspricht dem TS aus den anderen hier dargestellten Studien.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial der herangezogenen RCTs auf Studienebene wurde anhand des Bewertungsbogens in Anhang 4-G bewertet. Diese Bewertung ist in der Tabelle 4-71 zusammengefasst. Die Dokumentation der Einschätzung für jede Studie findet sich in den Bewertungsbögen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Raz 2008	ja	unklar	ja	ja	nein	nein	niedrig
Charbonnel 2006	unklar	unklar	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	unklar	unklar	ja	ja	nein	nein	niedrig
Hermansen 2007	unklar	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Es handelt sich bei Studie Raz 2008 um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Angaben über die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden nicht gemacht. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig.

Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

Es handelt sich bei Studie Charbonnel 2006 um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Angaben über die Erzeugung der Randomisierungssequenz oder die Verdeckung der Gruppenzuteilung werden nicht gemacht. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

Es handelt sich bei Studie Scott 2008 um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Angaben über die Erzeugung der Randomisierungssequenz werden nicht gemacht. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist nur unzureichend dargestellt. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

Es handelt sich bei Studie Hermansen 2007 um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Angaben über die Erzeugung der Randomisierungssequenz werden nicht gemacht. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gesamtmortalität	kardiale Morbidität und Mortalität	zerebrale Morbidität und Mortalität	gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität	Erblindung sowie deren Vorstufen
Kombination mit Metformin					
Raz 2008	ja	nein	nein	nein	Nein
Charbonnel 2006	nein*	nein	nein	nein	Nein
Scott 2008	ja	nein	nein	nein	Nein
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff					
Hermansen 2007	ja	nein	nein	nein	Nein

*Es liegen keine Angaben bzgl. der Todesfälle während der ersten 24 Wochen der Studie (Phase 1, beschrieben in Charbonell 2006) vor. Tod wird weder bei der Beschreibung der Studienergebnisse bzgl. Sicherheit, noch bei der Darstellung der Gründe für den Studienabbruch erwähnt. Insgesamt hatten sieben Patienten die Studie aufgrund von SUEs abgebrochen – ein Patient in der Placebo- und sechs Patienten in der Sitagliptin-Gruppe. Es stehen keine weiteren Informationen bzgl. der Art von diesen SUEs zur Verfügung.

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

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht	stationäre Behandlung jeglicher Ursachen - Hospitalisierungen	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
Kombination mit Metformin				
Raz 2008	nein	nein	nein	nein
Charbonnel 2006	nein	nein	nein	nein
Scott 2008	nein	nein	nein	nein
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
Hermansen 2007	nein	nein	nein	nein

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

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (Schwer/schwerwiegend, gesamt)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nächtliche Schwere/schwerwiegende)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (Schwere/schwerwiegend tagsüber)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt)	Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, nächtl)
Kombination mit Metformin						
Raz 2008	ja ^a	nein	nein	nein	nein	Nein
Charbonnel 2006	ja	nein	nein	nein	nein	Nein
Scott 2008	ja	nein	nein	nein	nein	Nein
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff						
Hermansen 2007	ja	ja	nein	nein	ja	Nein

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Lebens- qualität	Therapie- zufrieden- heit	HbA1c	Uner- wünschte Ereignisse (UE) (gesamt)	SUE (schwerwie- gende unerwünschte Ereignisse)	UE (Therapie abbruch)	UE (uner- wünschte kardiale Ereignisse)	UE (uner- wünschte vaskuläre Ereignisse)	UE: Gewichts- ver- änderung
Kombination mit Metformin									
Raz 2008	nein	nein	ja	nein ^a	ja ^b	ja	nein	nein	Ja
Charbonnel 2006	nein	nein	ja	nein ^a	nein ^c	ja	nein	nein	Ja
Scott 2008	nein	nein	ja	nein ^a	ja ^b	ja	nein	nein	Ja
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff									
Hermansen 2007:	nein	nein	ja	nein ^a	nein	nein	nein	nein	Ja

^a keine Daten berichtet (es werden nur Daten getrennt für "clinical" und "laboratory" UEs berichtet)

^b Daten werden getrennt nach "clinical" und "laboratory" SUEs dargestellt, können aber zusammengefasst werden

^c keine Daten berichtet (es werden nur Daten für "clinical" UEs berichtet, d.h. ohne Berücksichtigung der "laboratory" UEs)

4.3.2.1.3.1 Gesamtmortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Linagliptin	Placebo	Sitagliptin
Kombination mit Metformin				
1	1218.17	•	•	
2	Raz 2008		•	•
	Scott 2008		•	•
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
1	1218.18	•	•	
1	Hermansen 2007		•	•

Für die Studie Charbonell 2006 liegen keine Angaben bzgl. der Todesfälle während der ersten 24 Wochen der Studie (Phase 1) vor. Tod wird weder bei der Beschreibung der Studienergebnisse bzgl. Sicherheit, noch bei der Darstellung der Gründe für den Studienabbruch erwähnt. Insgesamt hatten sieben Patienten die Studie aufgrund von SUEs abgebrochen – ein Patient in der Placebo- und sechs Patienten in der Sitagliptin-Gruppe. Es stehen keine weiteren Informationen bzgl. der Art von diesen SUEs zur Verfügung.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht notwendig

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
Raz 2008	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
Scott 2008	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
Hermansen 2007	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)

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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität 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
Raz 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Hermansen 2007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien Raz 2008 und Hermansen 2007 wurde Gesamtmortalität im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studien sind doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Daten bzgl. Mortalität wurden adäquat berichtet, es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf den Endpunkt Gesamtmortalität wird daher bei diesen Studien als niedrig eingestuft.

In der Studie Scott 2008 wurde Gesamtmortalität im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Daten bzgl. Mortalität wurden zwar nicht direkt berichtet, ließen sich aber aus den vorliegenden Angaben zu den

Ursachen eines Therapieabbruchs aufgrund von SUEs ableiten. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf den Endpunkt Gesamtmortalität wird daher bei dieser Studie als niedrig eingestuft.

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.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis	% mit Ereignis ^b	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin										
Raz 2008										
Sitagliptin	Anzahl der Todesfälle	96	0	0	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		94	1 ^c	1,1 ^c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Scott 2008										
Sitagliptin	Anzahl der Todesfälle	94	0 ^d	0 ^d	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		91	0 ^d	0 ^d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
Hermansen 2007										
Sitagliptin	Anzahl der Todesfälle	116	1	0,9 ^e	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		113	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Eigene Berechnung

c: Der Todesfall wurde nicht in Verbindung mit der Behandlung in der Studie gebracht.

d: Todesfälle werden weder bei der Beschreibung der Studienergebnisse bzgl. Sicherheit, noch bei der Darstellung der Gründe für den Studienabbruch erwähnt. Insgesamt hatten drei Patienten die Studie aufgrund von SUEs abgebrochen – ein Patient in der Placebo- und zwei Patienten in der Sitagliptin-Gruppe. In der Publikation Scott 2008 werden in diesem Zusammenhang folgende SUEs genannt: Arthralgie, koronare Herzkrankheit und periphere Kälte. Daher kann abgeleitet werden, dass während der Studie keine Todesfälle auftraten.

e: Ergebnisse für Stratum 2. Der Patient starb an der interstitiellen Lungenerkrankung.

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler, APaT: all-patients-as-treated

Quellen: Raz 2008; Scott 2008; Hermansen 2007

Kombination mit Metformin:

Bei Raz 2008 trat während der Studiendauer nur in der Placebogruppe (1,1%) ein Todesfall auf, der nicht in Verbindung mit der Behandlung in der Studie gebracht wurde. In der Studie von Scott 2008 wurden keine Todesfälle berichtet. Eine Analyse der veröffentlichten Studiendaten bzgl. der Gründe für Therapieabbrüche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt, dass es keine Todesfälle gab.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

Bei Hermansen 2007 kam es in der Sitagliptin-Gruppe zu einem Todesfall (0,9%), der auf die interstitielle Lungenerkrankung zurückzuführen war. In der Placebogruppe trat kein Todesfall auf (0%).

Die Ergebnisse für Linagliptin zu diesem Endpunkt werden in den Kapiteln 4.3.1.2 und 4.3.1.3 beschrieben.

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.*

Adjustierter indirekter Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin über Placebo jeweils in Kombination mit Metformin

Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtmortalität ist aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen sowohl bei Linagliptin als auch bei Sitagliptin nicht sinnvoll:

- Linagliptin (Studie 1218.17): Placebogruppe: 0 Ereignisse bei 177 Patienten, Linagliptin-Gruppe: 0 Ereignisse bei 523 Patienten.
- Sitagliptin:
 - Scott 2008: Placebogruppe: 0 Ereignisse bei 91 Patienten, Sitagliptin-Gruppe: 0 Ereignisse bei 94 Patienten.
 - Raz 2008: Placebogruppe: 1 Ereignis bei 94 Patienten, Sitagliptin-Gruppe: 0 Ereignisse bei 96 Patienten.
 - Aufgrund der geringen Anzahl an gesamten Ereignissen in diesen beiden Studien ist eine Meta-Analyse nicht sinnvoll.

Da es bei den Studien 1218.17 und Scott 2008 kein Ereignis gab, können keine Odds Ratios für die Gesamtmortalität in diesen Studien berechnet werden.

Adjustierter indirekter Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin über Placebo jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtmortalität ist aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen sowohl bei Linagliptin als auch bei Sitagliptin nicht sinnvoll:

- Linagliptin (Studie 1218.18): Placebogruppe: 0 Ereignisse bei 263 Patienten, Linagliptingruppe: 0 Ereignisse bei 792 Patienten.
- Sitagliptin (Hermansen 2007): Placebogruppe: 0 Ereignisse bei 113 Patienten, Sitagliptingruppe: 1 Ereignis bei 116 Patienten.

Für beide Studien können keine Odds Ratios gebildet werden.

4.3.2.1.3.2 Endpunkt HbA1c – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Linagliptin	Placebo	Sitagliptin
Kombination mit Metformin				
1	1218.17	•	•	
3	Charbonnel 2006		•	•
	Raz 2008		•	•
	Scott 2008		•	•
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
1	1218.18	•	•	
1	Hermansen 2007		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht notwendig

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c

Studie	Operationalisierung
Raz 2008	Messung des HbA1c in %
Charbonnel 2006	Messung des HbA1c in %
Scott 2008	Messung des HbA1c in %
Hermansen 2007	Messung des HbA1c in %

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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HbA1c 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
Raz 2008	niedrig	Ja	ja	unklar	nein	niedrig
Charbonnel 2006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Hermansen 2007	niedrig	Ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie Raz 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Ergebnisse wurden bis auf die zwei Subgruppen (Ethnische Zugehörigkeit und Proinsulin/Insulin-Verhältnis) komplett berichtet. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.

In der Studie Charbonnel 2006 war das Laborpersonal bzgl. der Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.

Da es sich bei der Studie Scott 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.

In der Studie Hermansen 2007 war das Laborpersonal bzgl. der Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Ergebnisse bzgl. des HbA1c-Wertes für die vordefinierten Subgruppen wurden nicht komplett berichtet. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der Placebogruppe sind inkonsistent. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HbA1c für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie										Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Kombination mit Metformin														
Charbonnel 2006														
Sitagliptin	Bestimmung HbA1c in % nach 24 Wochen	453	7,96	0,81	k.A.	k.A.	-0,67	k.A.	APT, LOCF	adjustierte Differenz ^e	-0,65	k.A.	-0,77; -0,53	<0,001
Placebo		224	8,03	0,82	k.A.	k.A.	-0,02	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Raz 2008														
Sitagliptin	Bestimmung HbA1c in % nach 30 Wochen	95	9,3	0,90	k.A.	k.A.	-0,98	k.A.	FAS, LOCF ^d	adjustierte Differenz ^e	-1,01	k.A.	-1,40; -0,62	<0,001
Placebo		92	9,1	0,80	k.A.	k.A.	0,04	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Scott 2008														
Sitagliptin	Bestimmung HbA1c-Wert in % nach 18 Wochen Behandlung	91	7,75	0,99	k.A.	k.A.	-0,73	k.A.	APT; LOCF	adjustierte Differenz ^f	-0,51	k.A.	-0,70; -0,32	≤0,001
Placebo		88	7,68	0,88	k.A.	k.A.	-0,22	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	

Studie								Behandlungsunterschied						
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff														
Hermansen 2007														
Sitagliptin	Bestimmung HbA1c-Wert in % nach 24 Wochen Behandlung	115 / 114 ^g	8,27	0,73	k.A.	k.A.	-0,59	0,82 ^c	APT; LOCF ^d	adjustierte Differenz ^e	-0,89	0,11 ^c	-1,10; -0,68	<0,001
Placebo		105	8,26	0,68	k.A.	k.A.	0,30	0,81		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung

d: Daten nach Beginn der Rescue-Therapie wurden auf "missing" gesetzt

e: Kleinsten-Quadrat-Schätzer für die mittlere Änderung; ANCOVA mit Behandlung, Ausgangs-HbA1c und die antidiabetische Medikation vor der Studie als Variablen

f: Kleinsten-Quadrat-Schätzer für die mittlere Änderung; ANCOVA mit Behandlung und Ausgangs-HbA1c als Variablen)

g: inkonsistente Angaben

ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ggü: gegenüber, k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, LOCF: last observation carried forward, APT: all-patients-treated, FAS: full analysis set

Quellen: Charbonnel 2006; Raz 2008; Scott 2008; Hermansen 2007

Kombination mit Metformin:

In allen 3 Studien wurde eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des HbA1c unter Sitagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Metformin gezeigt (siehe Tabelle 4-83, adjustierte Differenzen Sitagliptin minus Placebo: Charbonnel 2006: -0,65% 95%-KI [-0,77%; -0,53%], $p < 0,001$; Raz 2008: -1,01%, 95%-KI [-1,40%; -0,62%], $p < 0,001$; Scott 2008: -0,51%, 95%-KI [-0,70%; -0,32%], $p \leq 0,001$). Der etwas stärkere Abfall des mittleren HbA1c in der Publikation von Raz 2008 ist am ehesten auf den höheren Ausgangswert und die längere Diabetesdauer der in dieser Studie untersuchten Patienten zurückzuführen. Die unterschiedliche Therapiedauer scheint keinen relevanten Einfluss auf die Ausprägung der Veränderung des HbA1c zu haben.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

In der Studie Hermansen 2007 wurde der HbA1c in der Sitagliptin-Gruppe (Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebogruppe (Placebo in Kombination Metformin und Sulfonylharnstoff; adjustierte Differenz Sitagliptin minus Placebo: -0,89%, 95%-KI [-1,10%; -0,68%], $p < 0,001$).

Die Ergebnisse für Linagliptin zu diesem Endpunkt werden in den Kapiteln 4.3.1.2 und 4.3.1.3 berichtet.

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.*

Adjustierter indirekter Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin über Placebo jeweils in Kombination mit Metformin

In der Hauptanalyse (Analyse I) werden zuerst die Sitagliptin-Studien Charbonnel 2006 und Scott 2008 in einer Meta-Analyse gepoolt (soweit sinnvoll), in einer Sensitivitätsanalyse (Analyse II) wird zusätzlich die Sitagliptin-Studie Raz 2008 in die Meta-Analysen eingeschlossen. Anschließend wird ein indirekter Vergleich des gemeinsamen Effektschätzers der Sitagliptin-Studien (soweit Meta-Analyse sinnvoll ist) mit dem Effektschätzer der Linagliptin-Studie 1218.17 durchgeführt.

1. Meta-Analyse

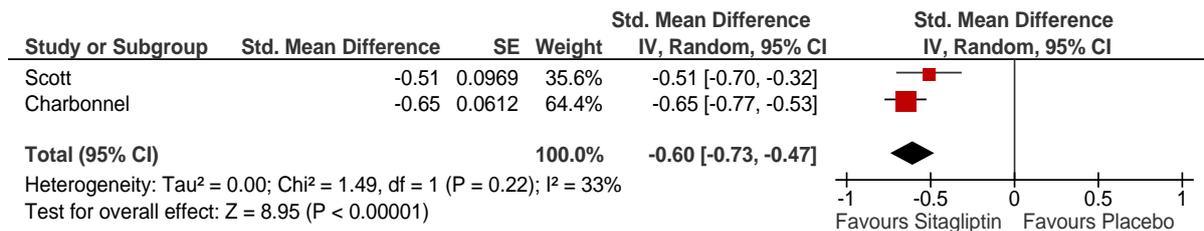


Abbildung 8: Meta-Analyse I für Endpunkt HbA1c; Sitagliptin versus Placebo (REM)

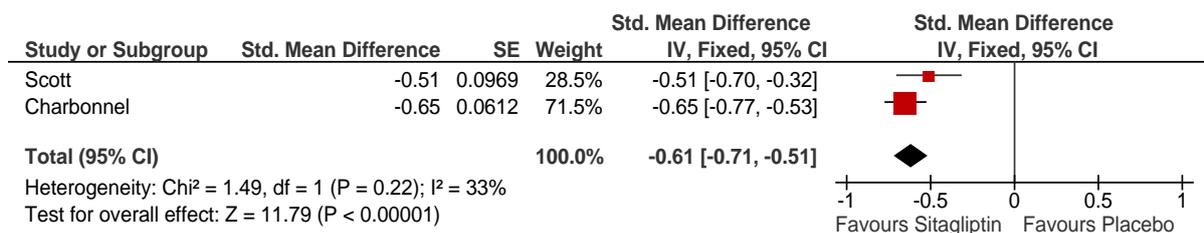


Abbildung 9: Meta-Analyse I für Endpunkt HbA1c; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

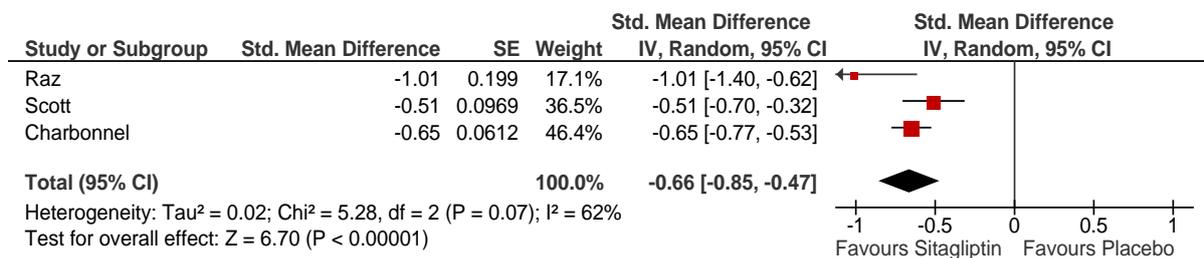


Abbildung 10: Meta-Analyse II für Endpunkt HbA1c; Sitagliptin versus Placebo (REM)

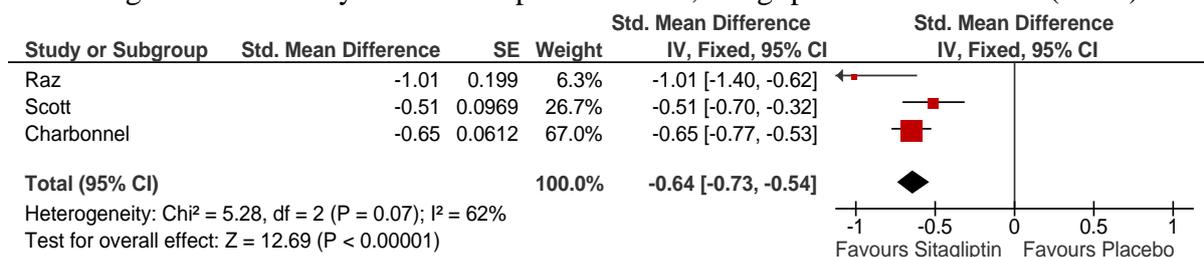


Abbildung 11: Meta-Analyse II für Endpunkt HbA1c; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

Meta-Analyse für die Hauptanalyse (Meta-Analyse I): In der Sitagliptin-Gruppe wird der HbA1c-Wert statistisch signifikant stärker verringert als in der Placebogruppe (SMD -0,60%, 95%-KI [-0,73%; -0,47%]). Die Ergebnisse des FEM sind fast identisch zu denen aus dem

REM. Die Auswertung mit einfachen Mittelwert-Differenzen und standardisierten Mittelwert-Differenzen liefert vergleichbare Ergebnisse.

Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse (Meta-Analyse II): Beim Einschluss der Studie von Raz 2008 deutet der relativ hohe Wert des I^2 ($I^2=62\%$) auf das Vorliegen statistischer Heterogenität hin. Alle drei Studien zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Sitagliptin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe bezüglich der Verringerung des HbA1c-Werts.

2. Adjustierter Indirekter Vergleich

Tabelle 4-84: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin für Endpunkt HbA1c

	Maß	Eingangsdaten		Ergebnis ^d	
		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Linagliptin ^a	SMD	-0,64	-0,78; -0,50	n.a.	n.a.
Analyse I ^b : Sitagliptin ^a	SMD	-0,60	-0,73; -0,47	-0,04	-0,23; 0,15
Analyse II ^c : Sitagliptin ^a	SMD	-0,66	-0,85; -0,47	0,02	-0,22; 0,26

a: jeweils versus Placebo in Kombination mit Metformin

b: Analyse I: Meta-Analyse der Studien Scott 2008 und Charbonnel 2006

c: Analyse II: Meta-Analyse der Studien Scott 2008, Charbonnel 2006 und Raz 2008; heterogene Ergebnisse

d: Linagliptin minus Sitagliptin

SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz,

n.a.: nicht anwendbar

Quellen: CSR 1218.17, Scott 2008, Charbonnel 2006 und Raz 2008

Der indirekte Vergleich für die Hauptanalyse (Analyse I) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Linagliptin und Sitagliptin für den Endpunkt HbA1c-Wert (SMD -0,04%, 95%-KI [-0,23%; 0,15%]). Ähnliche Ergebnisse mit derselben Schlußfolgerung würden sich auch für die Sensitivitätsanalyse (Analyse II) ergeben, wenn die heterogenen Ergebnisse gepoolt würden und damit ein indirekter Vergleich durchgeführt würde.

Adjustierter indirekter Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin über Placebo jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

Zwischen der Studie 1218.18 (Linagliptin) und Hermansen 2007 (Sitagliptin) wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff für den Endpunkt HbA1c

	Maß	Eingangsdaten		Ergebnis ^b	
		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Linagliptin ^a	MD	-0,62	-0,73; -0,50	n.a.	n.a.
Sitagliptin ^a	MD	-0,89	-1,10; -0,68	0,27	0,03; 0,51

a: jeweils versus Placebo in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

b: Linagliptin minus Sitagliptin

n.a.: nicht anwendbar

MD: Mittelwertdifferenz

Quellen: CSR 1218.18, Hermansen

Der indirekte Vergleich der Studien 1218.18 (Linagliptin) und Hermansen 2007 (Sitagliptin) ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin und Linagliptin in Bezug auf die HbA1c-Änderung (Mittelwertsdifferenz Linagliptin minus Sitagliptin: 0,27%, 95%-KI [0,03%; 0,51%]). Das Ergebnis dieses indirekten Vergleichs könnte als Hinweis auf die Vorteilhaftigkeit von Sitagliptin gegenüber Linagliptin gewertet werden.

Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist ein strengeres Rescue-Kriterium in der Studie Hermansen 2007 als in der Studie 1218.18 sein. In der Studie Hermansen erhielten die Patienten Rescue-Medikation, wenn der Nüchternblutglukosewert innerhalb der ersten 6 Wochen >270 mg/dl, in den Wochen 6 – 12 >240 mg/dl und in den Wochen 12 - 24 >200 mg/dl war, in der Studie 1218.18, wenn der Nüchternblutglukosewert bei mindestens zwei Messungen > 240 mg/dl war. In beiden Studien wurde Pioglitazone als Rescue-Therapie vorgeschrieben. Primäre Analyse für HbA1c-Änderung war in beiden Studien FAS-LOCF. Die Änderung des HbA1c für die Placebo-Gruppe unterscheidet sich zwischen beiden Studien: 1218.18: Änderung um -0,10%, Hermansen: Änderung um +0,30%. Das strengere Rescue-Kriterium führt dazu, dass die Patienten früher mit einer Rescue-Therapie beginnen. In Zusammenhang mit der LOCF-Methode führt dies dazu, dass höhere (schlechtere) HbA1c-Werte fortgeschrieben und für die Endanalyse benutzt werden. Dies trifft für beide Therapie-Arme zu – jedoch ist der Effekt evtl. im Placebo-Arm größer. Demnach verringert sich der HbA1c-Änderung in beiden Therapiearmen – aber der Behandlungsunterschied zwischen Verum und Placebo wird insgesamt größer.

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

4.3.2.1.3.3 Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Linagliptin	Placebo	Sitagliptin
Kombination mit Metformin				
1	1218.17	•	•	
3	Charbonnel 2006		•	•
	Raz 2008		•	•
	Scott 2008		•	•
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
1	1218.18	•	•	
1	Hermansen 2007		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht notwendig

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Studie	Operationalisierung
Raz 2008	keine Definition vorhanden
Charbonnel 2006	keine Definition vorhanden
Scott 2008	keine Definition vorhanden
Hermansen 2007	keine Definition vorhanden

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 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes 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
Raz 2008	niedrig	Ja	ja	unklar	nein	hoch
Charbonnel 2006	niedrig	ja	ja	unklar	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	unklar	nein	niedrig
Hermansen 2007	niedrig	Ja	ja	unklar	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie Raz 2008 wurden Hypoglykämien im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Es gibt Inkonsistenzen bzgl. der Hypoglykämien. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird daher als hoch eingestuft.

In der Studie Charbonnel 2006 wurden Hypoglykämien im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt.

Trotz der fehlenden Definition der Hypoglykämie wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

In der Studie Scott 2008 wurden Hypoglykämien im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Trotz der fehlenden Definition der Hypoglykämie wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

In der Studie Hermansen 2007 wurden Hypoglykämien im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Trotz der fehlenden Definition der Hypoglykämie wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin										
Charbonnel 2006										
Sitagliptin	keine Definition vorhanden	464	6	1,3	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	n.s.
Placebo		237	5	2,1		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Raz 2008										
Sitagliptin	keine Definition vorhanden	96	1	1,0	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	n.s.
Placebo		94	0 ^d	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Scott 2008										
Sitagliptin	keine Definition vorhanden	94	1	1,1	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	n.s.
Placebo		91	2	2,2		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
Hermansen 2007										
Sitagliptin	k.A. (Beschreibung im Ergebnisteil: keine der Hypoglykämien war schwer oder erforderte medizinische Beobachtung)	116	19	16,4	APaT, Werte nach Beginn der Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt	Differenz	k.A.	k.A.	k.A.	<0,001
Placebo		113	1	0,9		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: In der Placebogruppe wurde ein Patient mit einer Hypoglykämie unter der Rescue-Therapie (Sulfonylharnstoff) nicht berücksichtigt

APaT: all-patients-as-treated, k.A.: keine Angabe, n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant; SE: Standardfehler,

Quellen: Charbonnel 2006; Raz 2008; Scott 2008; Hermansen 2007

Kombination mit Metformin:

In den Studien Charbonnel 2006 und Scott 2008 war die Hypoglykämierate in den Sitagliptin-Gruppen etwas geringer als in der Placebo-Gruppe (1,3%, n=6/464 vs. 2,1%, n=5/237) bzw. (1,1%, n=1/94 vs. 2,2%, n=2/91), in der Studie Raz 2008 etwas größer (1,0%, n=1/96) vs. 0%, n=0/94). In allen drei Studien wurde der HbA1c in der Sitagliptin-Gruppe statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe. Daher ergibt sich für die Studien Charbonnel 2006 und Scott 2008 ein Vorteil für die Sitagliptin-Gruppe. Für die Studie Raz 2008 kann keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c gemacht werden.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

In der Studie Hermansen 2007 war die Hypoglykämierate in der Sitagliptin-Gruppe deutlich höher als in der Placebo-Gruppe (16,4% (N=116, n=19) vs. 0,9% (N=113, n=1)). Der HbA1c wurde in der Sitagliptin-Gruppe statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe. Daher kann keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c gemacht werden.

Die Ergebnisse für Linagliptin zu diesem Endpunkt werden in den Kapiteln 4.3.1.2 und 4.3.1.3 berichtet.

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.*

Adjustierter indirekter Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin über Placebo jeweils in Kombination mit Metformin

In der Hauptanalyse (Analyse I) werden zuerst die Sitagliptin-Studien Charbonnel 2006 und Scott 2008 in einer Meta-Analyse gepoolt (soweit sinnvoll), in einer Sensitivitätsanalyse (Analyse II) wird zusätzlich die Sitagliptin-Studie Raz 2008 in die Meta-Analysen eingeschlossen. Anschließend wird ein indirekter Vergleich des gemeinsamen Effektschätzers der Sitagliptin-Studien (soweit Meta-Analyse sinnvoll ist) mit dem Effektschätzer der Linagliptin-Studie 1218.17 durchgeführt.

1. Meta-Analyse

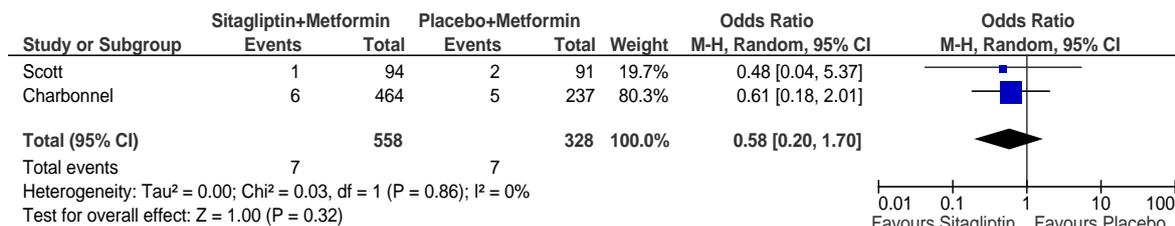


Abbildung 12: Meta-Analyse I für Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (REM)

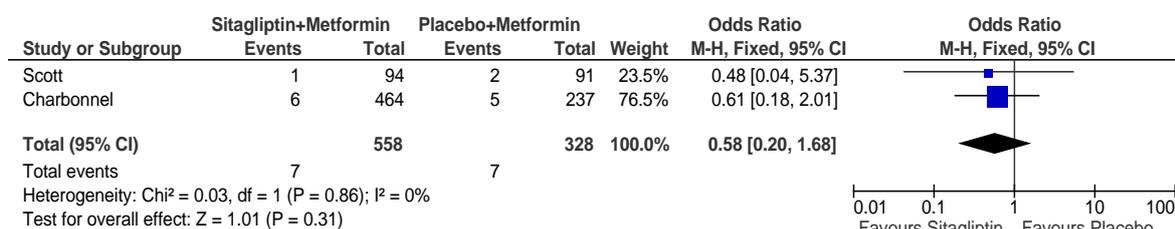


Abbildung 13: Meta-Analyse I für Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (FEM)

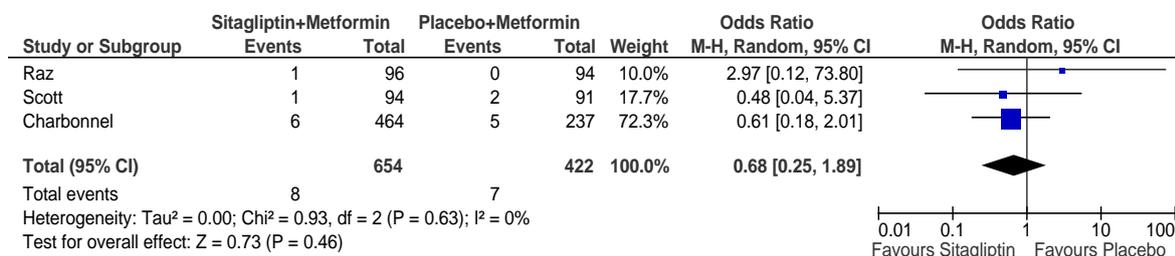


Abbildung 14: Meta-Analyse II für Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (REM)

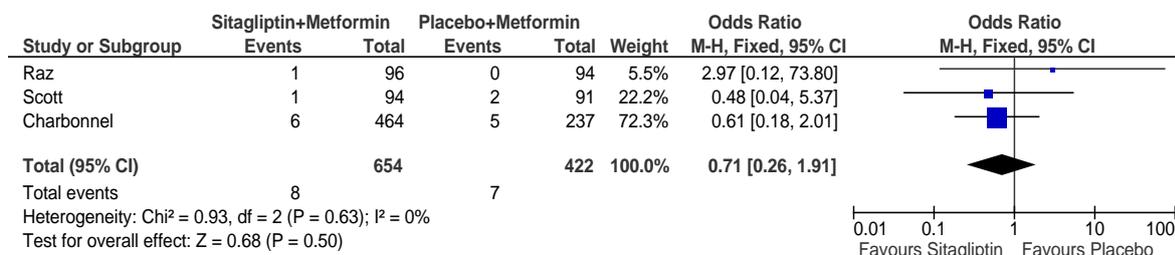


Abbildung 15: Meta-Analyse II für Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (FEM)

Meta-Analyse für die Hauptanalyse (Meta-Analyse I): Die Rate für Hypoglykämien gesamt ist in der Sitagliptin-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (Odds Ratio (OR) 0,58). Der Effekt ist aber statistisch nicht signifikant (95%-KI [0,20, 1,70] $p=0,32$). Die Studien von Charbonnel 2006 und Scott 2008 sind homogen ($I^2 = 0$), somit liefern REM und FEM (fast) identische Ergebnisse.

Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse (Analyse II): Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Analyse II) sind vergleichbar zu denen der Analyse I. Durch den Einschluss der Studie von Raz 2008 ändert sich die Odds Ratio zu 0,68. Die Ergebnisse bleiben statistisch nicht signifikant (95%-KI [0,25; 1,89], $p=0,46$). Auf Basis des I^2 von 0 können die Studien als statistisch homogen angesehen werden. Die Forest Plots zeigen allerdings, dass die Studie Raz 2008 eine Ausreißer-Studie mit geringem Gewicht ist. Die Ergebnisse für das REM und das FEM sind fast identisch.

2. Indirekter Vergleich

Tabelle 4-90: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

	Maß	Eingangsdaten		Ergebnis ^d	
		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Linagliptin ^a	OR	0,20	0,05; 0,84	n.a.	n.a.
Analyse I ^b : Sitagliptin ^a	OR	0,58	0,20; 1,70	0,35	0,06; 2,03
Analyse II ^c : Sitagliptin ^a	OR	0,68	0,25; 1,89	0,29	0,05; 1,67

a: jeweils versus Placebo in Kombination mit Metformin

b: Analyse I: Meta-Analyse der Studien Scott 2008 und Charbonnel 2006

c: Analyse II: Meta-Analyse der Studien Scott 2008, Charbonnel 2006 und Raz 2008

d. Linagliptin vs. Sitagliptin

OR: Odds Ratio

n.a.: nicht anwendbar

Quellen: CSR 1218.17, Scott 2008, Charbonnel 2006 und Raz 2008

Der indirekte Vergleich der Hauptanalyse (Analyse I) deutet auf einen Vorteil von Linagliptin zu Sitagliptin bzgl. der Hypoglykämierate hin (Odds Ratio 0,35), der sich allerdings nicht als signifikant erweist (95%-KI [0,06; 2,03]). Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Basis der Sensitivitätsanalyse (Analyse II) unterstützen dieses Ergebnis. Der Schätzer deutet auf einen Vorteil von Linagliptin hin (OR 0,29), ist aber nicht statistisch signifikant (95%-KI [0,05; 1,67]). Es besteht praktisch kein Unterschied zwischen Linagliptin und Sitagliptin bezüglich der Änderung des HbA1c-Werts. In Bezug auf Hypoglykämien unter

Berücksichtigung des HbA1c deutet der indirekte Vergleich auf einen geringen Vorteil von Linagliptin zu Sitagliptin hin.

Adjustierter indirekter Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin über Placebo jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

Zwischen der Studie 1218.18 (Linagliptin) und Hermansen 2007 (Sitagliptin) wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt.

1. Forest Plots

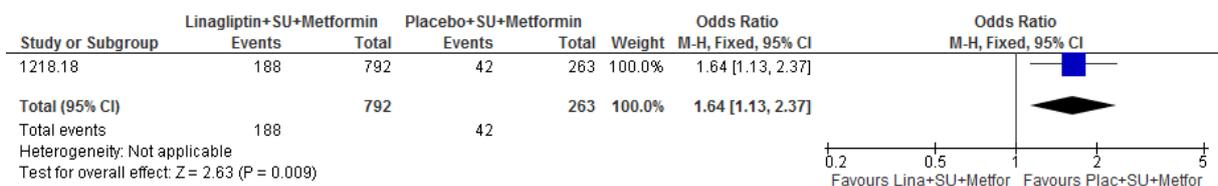


Abbildung 16: Forest Plot für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Linagliptin-Studie 1218.18 (FEM)

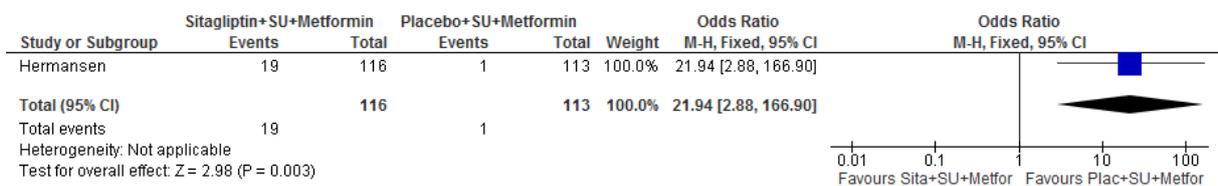


Abbildung 17: Forest Plot für Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Hermansen (FEM)

2. Indirekter Vergleich

Tabelle 4-91: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) aus RCT

	Maß	Eingangsdaten		Ergebnis ^b	
		Schätzer	95%- Konfidenz- intervall	Schätzer	95%- Konfidenz- intervall
Linagliptin ^a	OR	1,64	1,13; 2,37	n.a.	n.a.
Sitagliptin ^a	OR	21,94	2,88; 166,91	0,08	0,01 ; 0,59

a: jeweils versus Placebo in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

b: Linagliptin minus Sitagliptin

n.a.: nicht anwendbar

OR: Odds Ratio

Quellen: CSR 1218.18, Hermansen 2007

Die Ergebnisse zu den Hypoglykämien gesamt zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Linagliptin gegenüber Sitagliptin (OR: 0,08, 95%-KI [0,01; 0,59]). Der HbA1c-Wert wurde in der Sitagliptingruppe im indirekten Vergleich (s. Tabelle 4-85) stärker gesenkt als in der Linagliptingruppe. Daher lässt sich keine Aussage zu Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts machen.

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

4.3.2.1.3.4 Hypoglykämien (Schwer/schwerwiegend gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Linagliptin	Placebo	Sitagliptin
Kombination mit Metformin				
Kein Vergleich möglich				
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
1	1218.18	•	•	
1	Hermansen 2007		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht notwendig

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien (Schwer/schwerwiegend gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Studie	Operationalisierung
Hermansen 2007	Keine Definition vorhanden

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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien (Schwer/schwerwiegend gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes 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
Hermansen 2007	niedrig	ja	ja	unklar	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie Hermansen 2007 wurden Hypoglykämien im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Trotz der fehlenden Definition der Hypoglykämie wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Schwer/schwerwiegend gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
Hermansen 2007										
Sitagliptin	k.A. (Beschreibung im Ergebnisteil: keine der Hypoglykämien war schwer oder erforderte medizinische Beobachtung)	116	0	0	APaT-Population, Werte nach Beginn der Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		113	0	0		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

APaT: all-patients-as-treated, k.A.: keine Angabe, n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler

Quellen: Hermansen 2007

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

In der Studie Hermansen 2007 wurde in beiden Gruppen keines der hypoglykämischen Ereignisse als schwerwiegend bezeichnet. Der HbA1c konnte in der Sitagliptin-Gruppe statistisch signifikant stärker reduziert werden. Somit liegt ein Hinweis auf einen Vorteil für Sitagliptin vor.

Die Ergebnisse für Linagliptin zu diesem Endpunkt werden in den Kapiteln 4.3.1.2 und 4.3.1.3 berichtet.

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.*

In der Studie von Hermansen 2007 ist die Odds Ratio nicht definiert (Division durch 0). Daher kann kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

4.3.2.1.3.5 Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende, gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Linagliptin	Placebo	Sitagliptin
Kombination mit Metformin				
Kein Vergleich möglich				
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
1	1218.18	•	•	
1	Hermansen 2007		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht notwendig

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Studie	Operationalisierung
Hermansen 2007	Keine Definition vorhanden

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 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende, gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes 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
Hermansen 2007	niedrig	ja	ja	unklar	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie Hermansen 2007 wurden Hypoglykämien im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Trotz der fehlenden Definition der Hypoglykämie wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende, gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende; gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
Hermansen 2007										
Sitagliptin	k.A. (Beschreibung im Ergebnisteil: keine der Hypoglykämien war schwer oder erforderte medizinische Beobachtung)	116	19	16,40	APaT-Population, Werte nach Beginn der Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt	Differenz	k.A.	k.A.	k.A.	<0,001
Placebo		113	1	0,90		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

APaT: all-patients-as-treated, k.A.: keine Angabe, n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler

Quellen: Hermansen 2007

Wie bereits oben dargestellt war in der Studie Hermansen 2007 die Hypoglykämierate in der Sitagliptin-Gruppe deutlich höher als in der Placebo-Gruppe (16,4%, n=19/116 vs. 0,9%, n=1/113). Der HbA1c wurde in der Sitagliptin-Gruppe statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe. Daher kann keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c gemacht werden.

Die Ergebnisse für Linagliptin zu diesem Endpunkt werden in den Kapiteln 4.3.1.2 und 4.3.1.3 berichtet.

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.*

Adjustierter indirekter Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin über Placebo jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

Zwischen der Studie 1218.18 (Linagliptin) und Hermansen 2007 (Sitagliptin) wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Für die Linagliptin-Studie wurden die Hypoglykämien nicht-schwerwiegend, gesamt I verwendet (Anmerkung: Die Odds Ratio für diese Hypoglykämien (1,75; siehe nachfolgende Abbildung) ist vergleichbar zu derjenigen für die Hypoglykämien nicht-schwerwiegend, gesamt II (1,74)). Für die Studie Hermansen 2007 wurde keine Definition der Hypoglykämien berichtet.

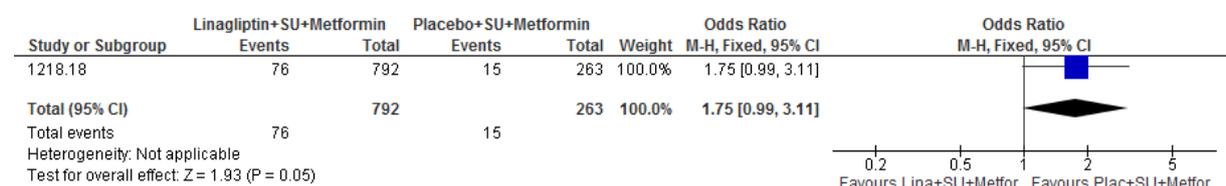


Abbildung 18: Forest Plot für Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend; gesamt I) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Linagliptin-Studie 1218.18 (FEM)

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

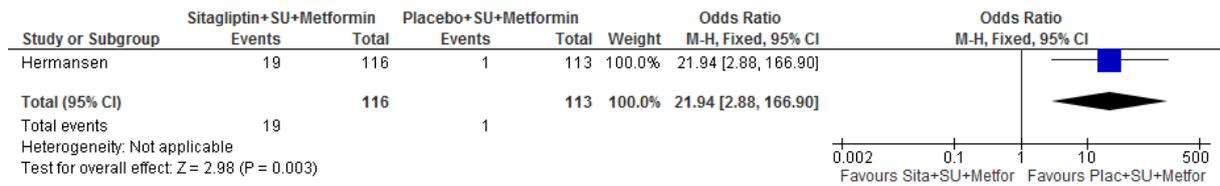


Abbildung 19: Forest Plot für Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende; gesamt II) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes (gesamt); Hermansen 2007 (FEM)

Tabelle 4-100: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Hypoglykämien (nicht-schwerwiegende, gesamt I) aus RCT

	Maß	Eingangsdaten		Ergebnis ^b	
		Schätzer	95%- Konfidenz- intervall	Schätzer	95%- Konfidenz- intervall
Linagliptin ^a	OR	1,75	0,99; 3,11	n.a.	n.a.
Sitagliptin ^a	OR	21,94	2,88; 166,90	0,08	0,01 ; 0,66

a: jeweils versus Placebo in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

b: Linagliptin versus Sitagliptin

n.a.: nicht anwendbar

OR: Odds Ratio

Quellen: CSR 1218.18, Hermansen 2007

Die Ergebnisse zu nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Linagliptin gegenüber Sitagliptin (OR: 0,08, 95%-KI [0,01; 0,66]). Der HbA1c-Wert wurde in der Sitagliptingruppe lt. indirektem Vergleich (s. Tabelle 4-85) stärker gesenkt als in der Linagliptingruppe. Daher lässt sich keine Aussage zu nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts machen.

4.3.2.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)– indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Linagliptin	Placebo	Sitagliptin
Kombination mit Metformin				
Kein Vergleich möglich				
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
Kein Vergleich möglich				

In allen vier Sitagliptin-Studien sind keine adäquaten Daten zur Gesamtrate UEs verfügbar (es werden nur Daten getrennt für klinische UEs und laborchemische UEs berichtet). Die Gesamtrate UEs in den Linagliptin-Studien umfasst dagegen sowohl klinische UEs als auch laborchemische UEs.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht notwendig

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)

Studie	Operationalisierung
	Keine adäquaten Angaben verfügbar

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 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt) 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
Nicht relevant, da der Endpunkt nicht auswertbar ist						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant, da der Endpunkt nicht auswertbar ist

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

Nicht relevant, da der Endpunkt nicht auswertbar ist

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht relevant, da der Endpunkt nicht auswertbar 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.

4.3.2.1.3.7 SUE (schwerwiegende unerwünschte 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 4.3.1.3.1.

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

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Linagliptin	Placebo	Sitagliptin
Kombination mit Metformin				
1	1218.17	•	•	
2	Raz 2008		•	•
	Scott 2008		•	•
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
Kein Vergleich möglich				

In den Publikationen von Charbonnel 2006 und Hermansen 2007 wurden keine adäquaten Daten zu SUEs berichtet (es werden nur Daten getrennt für klinische UEs und laborchemische UEs berichtet). Die SUEs (gesamt) in den Linagliptin-Studien umfassen dagegen sowohl klinische UEs als auch laborchemische UEs.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht notwendig

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

Studie	Operationalisierung
Raz 2008	Monitoring unerwünschter Ereignisse
Scott 2008	Monitoring unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchung, Vitalitätszeichen, Körpergewicht, laborchemische Analysen

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 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SUE (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
Raz 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien Raz 2008 und Scott 2008 wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studien sind doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in den beiden Studien adäquat umgesetzt. Die Daten wurden adäquat berichtet, es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt in den Studien von Raz 2008 und Scott 2008 wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SUE (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 4-107: Ergebnisse für Endpunkt SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin										
Raz 2008										
Sitagliptin	keine Definition vorhanden	96	0 ^e	0	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		94	5 ^e	5,32		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Scott 2008										
Sitagliptin	keine Definition vorhanden	94	5 ^e	5,32	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		91	5 ^e	5,49		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

e: Daten werden getrennt nach "clinical" und "laboratory" SUEs dargestellt können aber zusammengefasst werden

APaT: all-patients-as-treated; k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler

Quellen: Raz 2008; Scott 2008

Kombination mit Metformin:

Tabelle 4-107 gibt die Anzahl der während der Studien in den beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wieder. Die Angaben aus der Studie Raz 2008 stellen die Summe der klinischen plus der laborchemischen SUEs dar. Bei Scott 2008 ist das Auftreten von SUE vergleichbar zwischen den beiden Gruppen, bei Raz 2008 gibt es eine Tendenz zugunsten von Sitagliptin.

Die Ergebnisse für Linagliptin zu diesem Endpunkt werden in den Kapiteln 4.3.1.2 und 4.3.1.3 berichtet.

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.*

Adjustierter indirekter Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin über Placebo jeweils in Kombination mit Metformin

In die Hauptanalyse (Analyse I) gehen die Studien von Charbonnel 2006 und Scott 2008 ein. In der Studie von Charbonnel 2006 wurden allerdings keine geeigneten Daten zu „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ berichtet, so dass diese Studie für die Analysen dieses Endpunkts nicht berücksichtigt werden kann. Eine Meta-Analyse für die Hauptanalyse ist somit nicht möglich. In der Sensitivitätsanalyse (Analyse II) wird die Datenbasis um die Studie von Raz 2008 erweitert und eine Meta-Analyse durchgeführt. Anschließend wird ein indirekter Vergleich des (gemeinsamen) Effektschätzers der Sitagliptin-Studie(n) (soweit Meta-Analyse sinnvoll ist) mit dem Effektschätzer der Linagliptin-Studie 1218.17 durchgeführt.

1. Meta-Analyse

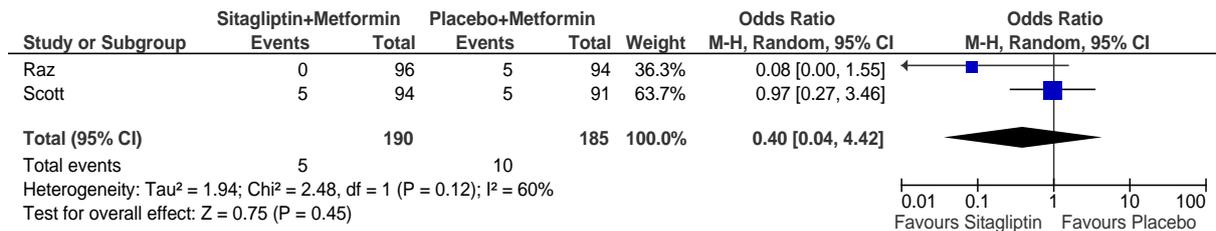


Abbildung 20: Meta-Analyse II für Endpunkt schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (REM)

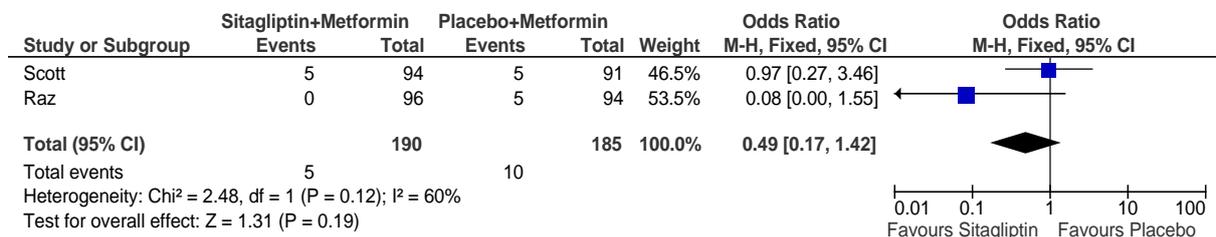


Abbildung 21: Meta-Analyse II für Endpunkt schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt); Sitagliptin versus Placebo (FEM)

Für die Hauptanalyse (Meta-Analyse I) kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil in der Studie von Charbonnel 2006 keine geeigneten Daten zu „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ berichtet wurden.

Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse (Meta-Analyse II): Die Studien der Sensitivitätsanalyse sind heterogen (I²=60%). Die Studien von Raz 2008 deutet auf einen geringen Vorteil von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo hin (OR 0,08, 95%-KI [0,00; 1,55]), während Scott 2008 keinen Unterschied zwischen den Behandlungen feststellt (OR 0,97; 95%-KI: [0,27; 3,46]). Eine gepoolte Auswertung der Studien von Scott 2008 und Raz 2008 erscheint auf Grund der Heterogenität der Daten in der Studie von Scott 2008 nicht sinnvoll.

2. Indirekter Vergleich

Der indirekte Vergleich findet nur zwischen Studie 1218.17 (Linagliptin) und Scott 2008 (Sitagliptin) statt. Ein indirekter Vergleich der Studie 1218.17 (Linagliptin) und Raz 2008 ist nicht möglich, weil das Konfidenzintervall von Raz 2008 den Wert 0 enthält und die Berechnung des Konfidenzintervalls für den indirekten Vergleich somit nicht definiert ist.

Tabelle 4-108: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin für Endpunkt SUE

	Maß	Eingangsdaten		Ergebnis ^c	
		Schätzer	95%- Konfidenz- intervall	Schätzer	95%- Konfidenzint ervall
Linagliptin ^a	OR	1,54	0,51; 4,62	n.a.	n.a.
Sitagliptin ^{ab}	OR	0,97	0,27; 3,46	1,59	0,29; 8,56

a: jeweils versus Placebo in Kombination mit Metformin

b: basierend auf der Studie Scott 2008

c: Linagliptin vs. Sitagliptin

OR: Odds Ratio

n.a.: nicht anwendbar

Quellen: CSR 1218.17, Scott 2008

Der Schätzer des indirekten Vergleichs deutet auf ein häufigeres Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Behandlung mit Linagliptin hin. Dieser Effekt ist allerdings statistisch nicht signifikant (OR 1,59, 95%-KI [0,29; 8,56]).

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

4.3.2.1.3.8 UE (Therapieabbruch) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Linagliptin	Placebo	Sitagliptin
Kombination mit Metformin				
1	1218.17	•	•	
3	Charbonnel 2006 Raz 2008 Scott 2008		• • •	• • •
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
Kein Vergleich möglich				

In der Studie Hermansen 2007 sind keine adäquaten Daten zum Therapieabbruch wegen UEs verfügbar (Daten für klinische UEs und laborchemische UEs werden getrennt berichtet). Der Therapieabbruch wegen UEs in den Linagliptin-Studien umfasst dagegen sowohl klinische UEs als auch laborchemische UEs.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar

Nicht notwendig

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Endpunkt UE (Therapieabbruch)

Studie	Operationalisierung
Raz 2008	Monitoring unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchung, Vitalitätszeichen, Körpergewicht, laborchemische Analysen
Charbonnel 2006	Monitoring unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchung, Vitalitätszeichen, Körpergewicht, laborchemische Analysen
Scott 2008	Monitoring unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchung, Vitalitätszeichen, Körpergewicht, laborchemische Analysen

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 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE (Therapieabbruch) 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
Raz 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Charbonnel 2006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei Studien Raz 2008, Charbonnel 2006 und Scott (2008) wurden Therapieabbrüche im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studien sind doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Daten wurden adäquat berichtet, es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird daher bei allen Studien als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt UE (Therapieabbruch) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin										
Charbonnel 2006										
Sitagliptin	Therapieabbruch aufgrund der UEs	464	17 ^d	3,7 ^f	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		237	11 ^{d,e}	4,6 ^f		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Raz 2008										
Sitagliptin	Therapieabbruch aufgrund der UEs	96	2 ^d	2,1 ^f	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		94	2 ^d	2,1 ^f		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Scott 2008										
Sitagliptin	Therapieabbruch aufgrund der UEs	94	3	3,2 ^f	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		91	1	1,1 ^f		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Summe aus Therapieabbruch wegen klinischer und laborchemischer UEs

e: Inklusive 2 Patienten, die nach Ende der Placebo-kontrollierten Phase die Therapie abbrachen aufgrund von UEs, die während der Placebo-kontrollierten Phase aufgetreten waren.

f: eigene Berechnung

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; APaT: all-patients-as-treated

Quellen: Charbonnel 2006; Raz 2008; Scott 2008

Kombination mit Metformin:

Die Anzahl der Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin, die wegen unerwünschter Ereignisse die Therapie abbrachen, lag in allen drei Studien unter 4% und war vergleichbar mit denen mit Placebo (in Kombination mit Metformin) behandelten Patienten. Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen bzgl. Therapieabbrüchen aufgrund von UEs besteht in der Studie von Scott 2008. In dieser Studie brachen mehr Patienten aus der Gruppe mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin die Therapie wegen UEs ab als in der Placebogruppe in Kombination mit Metformin (3 Patienten (3,2%) vs. 1 Patient (1,1%)).

Die Ergebnisse für Linagliptin zu diesem Endpunkt werden in den Kapiteln 4.3.1.2 und 4.3.1.3 berichtet.

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.*

Adjustierter indirekter Vergleich von Linagliptin und Sitagliptin über Placebo jeweils in Kombination mit Metformin

In der Hauptanalyse (Analyse I) werden zuerst die Sitagliptin-Studien Charbonnel 2006 und Scott 2008 in einer Meta-Analyse gepoolt (soweit sinnvoll), in einer Sensitivitätsanalyse (Analyse II) wird zusätzlich die Sitagliptin-Studie Raz 2008 in die Meta-Analysen eingeschlossen. Anschließend wird ein indirekter Vergleich des gemeinsamen Effektschätzers der Sitagliptin-Studien (soweit Meta-Analyse sinnvoll ist) mit dem Effektschätzer der Linagliptin-Studie 1218.17 durchgeführt.

1. Meta-Analyse

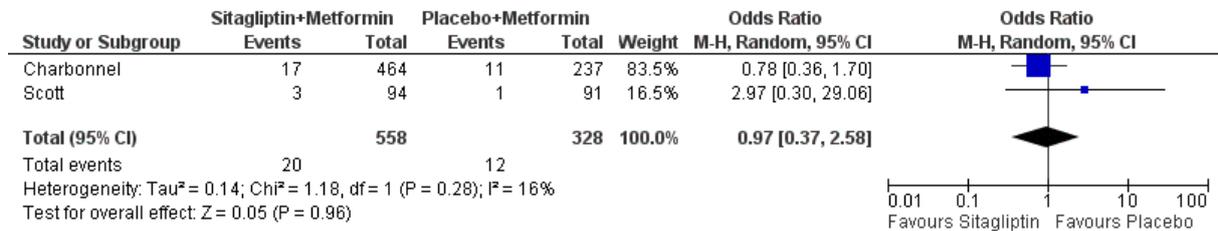


Abbildung 22: Meta-Analyse I für Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs; Sitagliptin versus Placebo (REM)

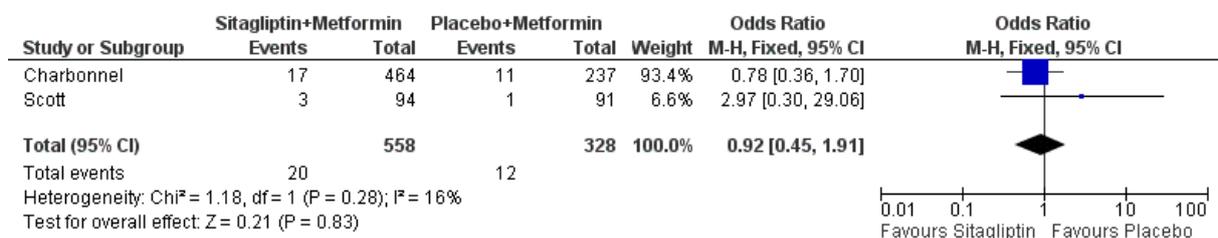


Abbildung 23: Meta-Analyse I für Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

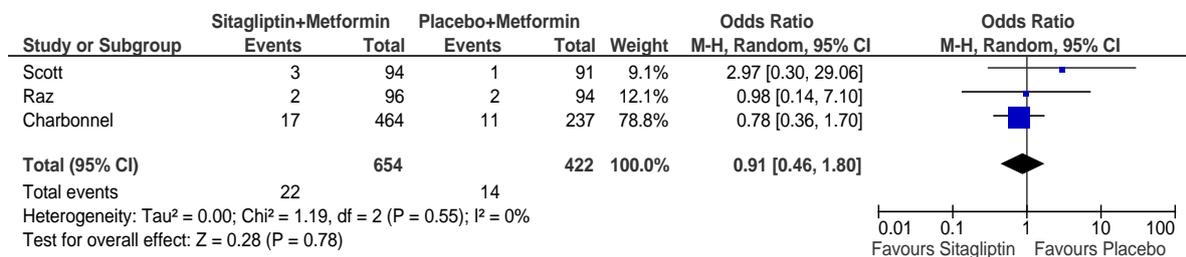


Abbildung 24: Meta-Analyse II für Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs; Sitagliptin versus Placebo (REM)

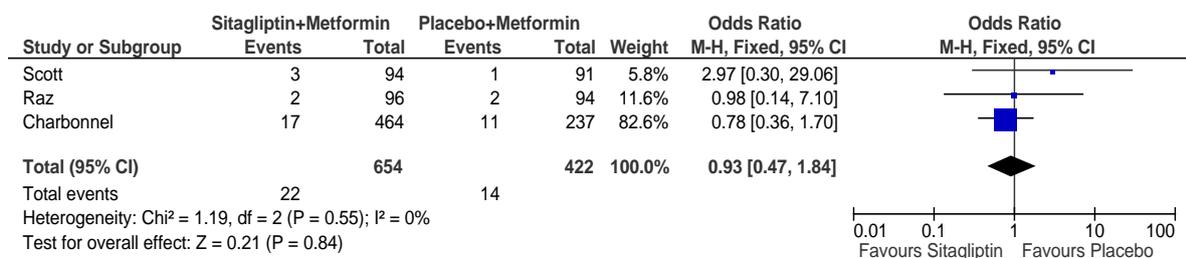


Abbildung 25: Meta-Analyse II für Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

Meta-Analyse für die Hauptanalyse (Meta-Analyse I): In der Hauptanalyse (Analyse I) gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Sitagliptin- und der Placebogruppe bezüglich der Therapieabbrüche wegen UEs (OR: 0,97, 95%-KI [0,37; 2,85]) Das FEM liefert vergleichbare Ergebnisse wie das REM.

Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse (Meta-Analyse II): Der Einschluss der Studie von Raz 2008 im Rahmen der Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin und Placebo vor (OR: 0,91, 95%-KI [0,46; 1,80]).

2. Adjustierter indirekter Vergleich

Tabelle 4-113: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Kombination mit Metformin für den Endpunkt UE (Therapieabbruch)

	Maß	Eingangsdaten		Ergebnis ^d	
		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Linagliptin ^a	OR	0,90	0,24; 3,43	n.a.	n.a.
Analyse I ^b : Sitagliptin ^a	OR	0,97	0,37; 2,58	0,93	0,18; 4,82
Analyse II ^c : Sitagliptin ^a	OR	0,91	0,46; 1,80	0,99	0,22; 4,41

a: jeweils versus Placebo in Kombination mit Metformin

b: Analyse I: Meta-Analyse der Studien Scott 2008 und Charbonnel 2006

c: Analyse II: Meta-Analyse der Studien Scott 2008, Charbonnel 2006 und Raz 2008

d: Linagliptin vs. Sitagliptin

OR: Odds Ratio

n.a.: nicht anwendbar

Quellen: CSR 1218.17, Scott 2008, Charbonnel 2006 und Raz 2008

Der Schätzer des indirekten Vergleichs für die Hauptanalyse (Analyse I) zeigt keinen signifikanten Unterschied beim Therapieabbruch wegen UEs zwischen Linagliptin und Sitagliptin (OR: 0,93, 95%-KI [0,18; 4,82]). Die Ergebnisse auf Basis der Sensitivitätsanalyse (Analyse II) sind nahezu identisch (OR: 0,99, 95%-KI [0,22; 4,41]).

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

4.3.2.1.3.9 UE (Gewichtsveränderung) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Linagliptin	Placebo	Sitagliptin
Kombination mit Metformin				
1	1218.17	•	•	
3	Charbonnel 2006 Raz 2008 Scott 2008		• • •	• • •
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				
1	1218.18	•	•	
1	Hermansen 2007		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht notwendig

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von Endpunkt UE (Gewichtsveränderung)

Studie	Operationalisierung
Raz 2008	Bestimmung des Körpergewichts durch Wiegen
Charbonnel 2006	Bestimmung des Körpergewichts durch Wiegen
Scott 2008	Bestimmung des Körpergewichts durch Wiegen
Hermansen 2007	Bestimmung des Körpergewichts durch Wiegen

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 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) 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
Raz 2008	niedrig	ja	ja	unklar	nein	hoch
Charbonnel 2006	niedrig	ja	ja	unklar	nein	hoch
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Hermansen 2007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien Raz 2008 und Charbonnel 2006 wurde der Endpunkt Gewichtsveränderung im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studien sind doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse bzgl. des Endpunktes UE (Gewichtsveränderung) sind in Studien Raz 2008 und Charbonnel 2006 nur unzureichend berichtet. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird daher bei diesen beiden Studien als hoch eingestuft.

In der Studie Scott 2008 wurde der Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Daten wurden adäquat berichtet, es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird daher bei der Studie Scott 2008 als niedrig eingestuft.

In der Studie Hermansen 2007 wurde der Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Daten zu diesem Endpunkt wurden adäquat berichtet, es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird daher bei der Studie Hermansen 2007 als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie										Behandlungsunterschied					
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b				Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
Kombination mit Metformin															
Charbonnel 2006															
Sitagliptin	Veränderung des Körpergewichts in kg nach Woche 24	464	86,7	17,8	-0,6 bis -0,7 ^d	k.A.	k.A.	k.A.	APaT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,835	
Placebo		237	89,6	17,5	-0,6 bis -0,7 ^d	k.A.	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Raz 2008															
Sitagliptin	Veränderung des Körpergewichts in kg nach Woche 30	96	81,5	16,8	-0,5	k.A.	k.A.	k.A.	APaT	Differenz	0	k.A.	k.A.	k.A.	
Placebo		94	81,2	19,4	-0,5	k.A.	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Scott 2008															
Sitagliptin	Veränderung des Körpergewichts in kg nach Woche 18	94	83,1	17,1	k.A.	k.A.	-0,4	k.A.	APaT, LOCF, ANCOVA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	n.s.	
Placebo		91	84,6	16,5	k.A.	k.A.	-0,8	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	

Studie										Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff														
Hermansen 2007														
Sitagliptin	Veränderung des Körpergewichts in kg nach Woche 24	k.A.	87,2	19,7		k.A.	0,4	k.A.	APaT, LOCF unklar	Differenz ^e	1,1	k.A.	k.A.	sig-nifikant
Placebo		k.A.	86,7	21,1		k.A.	-0,7	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung

d: mittlere Gewichtsabnahme in beiden Gruppen von 0,6-0,7 kg

e. Kleinst-Quadrat-Schätzer für die mittlere Änderung

ANCOVA: Kovarianz-Analyse; APaT: all-patients-as-treated, ggü: gegenüber, LOCF: last observation carried forward, k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar;

SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: Charbonnel 2006; Raz 2008; Scott 2008, Hermansen 2007

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) (dichotom) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie						Behandlungsunterschied				
	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Kombination mit Metformin										
Scott 2008										
Sitagliptin	Anteil der Patienten mit der Gewichtsveränderung >3 kg	94	2	2	APaT, LOCF, ANCOVA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo		91	2	2		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar

ANCOVA: Kovarianz-Analyse; APaT: all-patients-as-treated; SE: Standardfehler

Quellen: Scott 2008

Kombination mit Metformin:

Der in den 3 RCTs für indirekte Vergleiche ermittelte Gewichtsverlauf im Rahmen der einzelnen Studien kann der *Tabelle 4-117* entnommen werden. Sowohl in der Gruppe mit den Patienten, die mit Sitagliptin und Metformin behandelt wurden, als auch in der Gruppe mit Placebo und Metformin, wurde eine gleichsinnige mittlere Gewichtsabnahme während den Studien dokumentiert. Dabei konnte in allen Untersuchungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. Zwar werden keine individuellen Daten der Studienteilnehmer präsentiert, dennoch ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf eine Gewichtsveränderung als unerwünschte Arzneimittelwirkung einer Add-on Therapie mit Sitagliptin zu einer Metformin-Therapie.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

Nach 24 Wochen zeigte sich in der Studie Hermansen 2007 in der Sitagliptin-Gruppe eine leichte Zunahme des Gewichts (die mittlere adjustierte Veränderung des Gewichts betrug 0,4 kg (95%-KI [0,-0,1kg; 0,9kg]) und in der Placebogruppe eine leichte Gewichtsabnahme (die mittlere adjustierte Veränderung des Gewichts betrug -0,7 kg (95%-KI [-1,4kg; -0,1kg])).

Die Ergebnisse für Linagliptin zu diesem Endpunkt werden in den Kapiteln 4.3.1.2 und 4.3.1.3 berichtet.

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.*

Kombination mit Metformin

Es ist kein indirekter Vergleich im Bezug auf den Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) möglich, weil die in den Sitagliptin-Studien berichteten Daten dafür nicht ausreichend sind.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

Es ist kein indirekter Vergleich im Bezug auf den Endpunkt UE (Gewichtsveränderung) möglich, weil die in der Sitagliptin-Studie berichteten Daten dafür nicht ausreichend sind.

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

4.3.2.1.3.10 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 4.3.1.3.17.

Endpunkt HbA1c – indirekte Vergleiche aus RCT

Subgruppenanalysen waren – soweit durchführbar - für folgende Merkmale vorgesehen: Geschlecht, Alter, Vorliegen von Spätkomplikationen bei Studienbeginn, Diabetesdauer, HbA1c zu Studienbeginn, Begleiterkrankungen, Stadium der Niereninsuffizienz, potentielle Sulfonylharnstoff-Unverträglichkeit, zusätzliche blutzuckersenkende Therapie. Tabelle 4-119 gibt einen Überblick über die in den zum indirekten Vergleich herangezogenen RCTs verfügbaren Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Subgruppenanalyse bzgl.									
	Geschlecht	Alter	Vorliegen von Spätkomplikationen bei Studienbeginn	Diabetesdauer	Begleiterkrankungen	Niereninsuffizienz	Potentielle Sulfonylharnstoff-Unverträglichkeit	Zusätzliche blutzuckersenkende Therapie	HbA1c	Sonstige
Kombination mit Metformin										
Raz 2008	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja ^a
Charbonnel 2006	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Scott 2008	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja ^b
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff										
Hermansen 2007	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja ^c

a: Vorbehandlung des Typ 2 Diabetes mellitus, Ethnische Zugehörigkeit, BMI (Body-Mass-Index), HOMA- β (homeostatic model assessment for beta-cell function), HOMA-IR (Insulin Resistance), Verhältnis von Proinsulin zu Insulin

b: BMI, Ethnische Zugehörigkeit

c: Vorbehandlung des Typ 2 Diabetes mellitus, Ethnische Zugehörigkeit, BMI, HOMA-IR, HOMA- β

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppen für den Endpunkt HbA1c nach 30 Wochen aus Raz 2008 für indirekte Vergleiche

Subgruppe	Arm	N ^a							Behandlungsunterschied						
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert				
Baseline HbA1c-Wert															
<9%	Sitagliptin	35	8,4	k.A.	-0,7 ^d	1,8 ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
	Placebo	45	8,4	k.A.	0,4 ^d	2,0 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
≥ 9% bis < 10%	Sitagliptin	41	9,4	k.A.	-0,8 ^d	2,6 ^c	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	36	9,4	k.A.	-0,1 ^d	2,4 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
≥10%	Sitagliptin	20	10,5	k.A.	-1,8 ^d	2,7 ^c	k.A.	k.A.		k.A.	-1,4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	13	10,5	k.A.	-0,5 ^d	2,5 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
vorherige Einnahme oraler Antidiabetika															
Metformin-Monotherapie	Sitagliptin	58	9,4	0,8	-0,9 ^e	1,5 ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
	Placebo	47	9,1	0,8	0,0 ^e	1,4 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Metformin-basierte Kombinationstherapie	Sitagliptin	37	9,1	0,9	-1,2 ^e	1,2 ^c	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	45	9,0	0,8	0,2 ^e	1,3 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	

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

Subgruppe	Arm	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied							
							Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Geschlecht														
Männlich	Sitagliptin	48	9,2	0,9	-0,9 ^e	1,4 ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	38	9,1	0,7	0,0 ^e	1,2 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Weiblich	Sitagliptin	47	9,4	0,9	-1,1 ^e	1,4 ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	54	9,1	0,9	0,1 ^e	1,5 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Alter														
≤ Median (55,0 Jahre)	Sitagliptin	55	9,4	1,0	-1,0 ^e	1,5 ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	46	9,2	0,8	-0,1 ^e	1,4 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
> Median (55,0 Jahre)	Sitagliptin	40	9,1	0,6	-1,1 ^e	1,3 ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	46	9,0	0,8	0,2 ^e	1,4 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Subgruppe	Arm	N ^a								Behandlungsunterschied					
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert				
BMI															
≤ Median (30,1 kg/Quadratmeter)	Sitagliptin	47	9,3	1,0	-1,1 ^e	1,4 ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
	Placebo	46	9,0	0,7	0,0 ^e	1,4 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
> Median (30,1 kg/Quadratmeter)	Sitagliptin	47	9,2	0,7	-0,9 ^e	1,4 ^c	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
	Placebo	46	9,2	0,9	0,2 ^e	1,4 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Krankheitsdauer															
≤ Median (6,0 Jahre)	Sitagliptin	47	9,3	0,9	-0,9 ^d	1,4 ^c	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	50	9,1	0,9	0,0 ^d	1,4 ^c	k.A.	k.A.	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
> Median (6,0 Jahre)	Sitagliptin	48	9,2	0,9	-1,1 ^d	1,4 ^c	k.A.	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
	Placebo	42	9,1	0,7	0,2 ^d	1,3 ^c	k.A.	k.A.	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	

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

Subgruppe	Arm	N ^a							Behandlungsunterschied						
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert				
HOMA-IR															
≤ Median (4,0)	Sitagliptin	37	9,1	1,0	-1,0 ^d	1,2 ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
	Placebo	42	9,0	0,9	0,1 ^d	1,3 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
> Median (4,0)	Sitagliptin	45	9,3	0,8	-0,9 ^d	1,3 ^c	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	34	9,0	0,8	0,3 ^d	1,2 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
HOMA-β															
≤ Median (23,7)	Sitagliptin	42	9,3	1,0	-1,0 ^d	1,3 ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
	Placebo	38	9,2	0,8	0,3 ^d	1,2 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
> Median (23,7)	Sitagliptin	40	9,2	0,8	-0,9 ^d	1,3 ^c	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	38	8,8	0,7	0,1 ^d	1,2 ^c	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung

d: aus Abbildung abgelesen

e: vermutlich unadjustierte Werte

ggü: gegenüber, k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler,

Quellen: Raz 2008

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppen für den Endpunkt HbA1c nach 18 Wochen aus Scott 2008 für indirekte Vergleiche

										Behandlungsunterschied				
Subgruppe	Arm	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und -kollektiv				Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Baseline HbA1c-Wert														
≤7,5%	Sitagliptin	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	APT; LOCF	adjustierte Differenz ^d	-0,46	k.A.	-0,63; -0,28	k.A.
	Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
>7,5%	Sitagliptin	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	APT; LOCF	adjustierte Differenz ^d	-0,63	k.A.	-1,02; -0,24	k.A.
	Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: Eigene Berechnung

d: Kleinst-Quadrat-Schätzer für die mittlere Änderung; ANCOVA mit Behandlung und Ausgangs-HbA1c als Variablen

k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar

ggü: gegenüber, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, LOCF: last observation carried forward, APT: all-patients-treated

Quelle: Scott 2008

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppen für den Endpunkt HbA1c nach 24 Wochen aus Hermansen 2007 für indirekte Vergleiche

Subgruppe	Arm	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^{b,c}	Auswertungsart und –kollektiv	Behandlungsunterschied							
							Maß	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	p-Wert			
Baseline HbA1c-Wert														
<8%	Sitagliptin	k.A. ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	APT, LOCF ^d	adjustierte Differenz ^e	-0,55	k.A.	-0,91; -0,20	k.A.
	Placebo	k.A. ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥ 8% bis < 9%	Sitagliptin	k.A. ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		s.o.	-0,97	k.A.	-1,27; -0,66	k.A.
	Placebo	k.A. ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥9%	Sitagliptin	k.A. ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		s.o.	-1,34	k.A.	-1,88; -0,80	k.A.
	Placebo	k.A. ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

c: nur Ausgangswerte angegeben

d: Werte nach Beginn der Rescue-Therapie wurden auf "missing" gesetzt

e: Kleinst-Quadrat-Schätzer für die mittlere Änderung; ANCOVA mit Behandlung, Ausgangs-HbA1c, Behandlung*Ausgangs-HbA1c (und Stratum) als Variablen

ANCOVA: Kovarianz-Analyse, APT: all-patients-treated; ggü: gegenüber, LOCF: last observation carried forward; k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht anwendbar;

SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler,

Quelle: Hermansen 2007

In der Untersuchung von Charbonnel 2006 wurden vordefinierte adjustierte Analysen (ANCOVA) in Abhängigkeit vom Ausgangswert des HbA1c und von vorbestehender oder fehlender antidiabetischer Therapie vor der Studie durchgeführt. Weitere Angaben zur Unterteilung der Subgruppen finden sich nicht. In der Publikation werden keine Daten der Subgruppen in Bezug auf den primären Endpunkt „Veränderung des HbA1c“ berichtet. Es findet sich allein die Feststellung, dass keine signifikante Interaktion durch den "Ausgangswert des HbA1c" oder der "Gabe bzw. Nichtgabe oraler Antidiabetika vor der Studie" auf den Endpunkt gefunden wurde.

Bei der Untersuchung von Raz 2008 wurde der Einfluss von vordefinierten Subgruppenmerkmalen auf die Veränderung des HbA1c nach 18- und 30-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert überprüft. Es wurden verschiedene Subgruppen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, Krankheitsdauer des Typ 2 Diabetes mellitus, vorausgegangene orale antidiabetische Therapie, Ausgangs-BMI, Ausgangs-HbA1c, HOMA- β , HOMA-IR und dem Verhältnis von Proinsulin zu Insulin gebildet und mittels ANCOVA auf statistische Signifikanz überprüft. Die im Rahmen der Untersuchung ermittelten Ergebnisse nach 30-wöchiger Behandlung sind in Tabelle 4-120 dargestellt. Für die Subgruppenmerkmale Ethnische Zugehörigkeit und Verhältnis Proinsulin zu Insulin werden in der Publikation keine detaillierten Ergebnisse berichtet. Der Effekt auf die Veränderung des HbA1c war sowohl für Patienten, die mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin, als auch für die, die mit Placebo in Kombination mit Metformin behandelt wurden, für die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, Krankheitsdauer des Typ 2 Diabetes mellitus, vorausgegangene orale antidiabetische Therapie, Ausgangs-BMI, HOMA- β , HOMA-IR und Verhältnis von Proinsulin zu Insulin konsistent. Die mittlere Veränderung des Ausgangswertes des HbA1c nach 30-wöchiger Behandlung mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin lag in diesen Subgruppen zwischen -0,9% und -1,2% und nach 30-wöchiger Behandlung mit Placebo in Kombination mit Metformin zwischen -0,1% und 0,3%. Ein statistisch signifikanter Einfluss dieser Subgruppenmerkmale auf die Änderung des HbA1c fand sich nicht. Unter Berücksichtigung des Ausgangswertes des HbA1c wurden 3 Subgruppen gebildet und einer Subgruppenanalyse unterzogen: Die Patienten der Subgruppe mit einem Ausgangswert des HbA1c $< 9,0\%$ hatten ein mittleres Ausgangs-HbA1c von 8,4%, die mit einem Ausgangswert des HbA1c $\geq 9,0\%$ und $< 10,0\%$ ein mittleres Ausgangs-HbA1c von 9,4% und die mit einem Ausgangswert des HbA1c $\geq 10,0\%$ ein mittleres Ausgangs-HbA1c von 10,5%, jeweils in beiden Behandlungsgruppen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen fand sich eine numerisch deutlichere Senkung des HbA1c am Ende der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert bei Patienten mit einem höheren Ausgangswert des HbA1c ($\geq 10\%$) (-0,7% vs -0,8% vs -1,8%). Die Veränderungen innerhalb der Subgruppen nach 18-wöchiger Therapie waren tendenziell vergleichbar.

In der Untersuchung von Scott 2008 wurden a priori folgende Subgruppen zur Analyse im Hinblick auf die Auswirkung auf die Veränderung des HbA1c als primären Endpunkt definiert und gebildet: Geschlecht, Alter in zwei Kategorien ($<$ und ≥ 65 Jahre), ethnische Zugehörigkeit, BMI (Ausgangswert), HbA1c-Wert in zwei Kategorien ($<$ und $\geq 7,5\%$

[Median des Ausgangswertes]) und Krankheitsdauer. Detaillierte Ergebnisse werden nur in Bezug auf das Subgruppenmerkmal Ausgangs-HbA1c vorgestellt (Tabelle 4-121). Die Autoren stellen allgemein fest, dass die Änderungen des HbA1c bei den Subgruppenmerkmalen demographische Daten (Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit), anthropometrische Parameter (BMI) oder Krankheitsdauer des Typ 2 Diabetes mellitus konsistent und vergleichbar waren. In der Publikation wird berichtet, dass Patienten mit einem Ausgangswert des HbA1c über dem Median ($> 7,5\%$) eine deutlichere Reduktion des HbA1c nach der 18-wöchigen Behandlung aufwiesen als Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c $< 7,5\%$. Die Placebo subtrahierten Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c der mit Sitagliptin und Metformin behandelten Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c $< 7,5\%$ lagen bei $-0,46\%$ (95%-KI: $[-0,63\% -0,28\%]$) im Vergleich zu $-0,63\%$ (95%KI $[-1,02\%; -0,24\%]$) für Patienten mit einem Ausgangswert des HbA1c $> 7,5\%$.

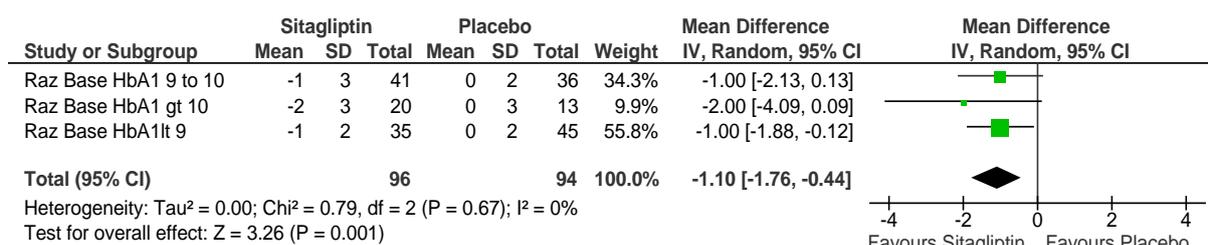
Hermansen 2007 führten Subgruppen-Analysen für die Veränderung des HbA1c in Abhängigkeit von folgenden vordefinierten Patientencharakteristika durch: Ausgangswert des HbA1c (2 Kategorien: $>$ und \leq Median des Ausgangswert bzw. 3 Szenarien: (A) $< 8\%$, (B) $\geq 8\%$ und $< 9\%$, (C) $\geq 9\%$), vorherige Einnahme oraler Antidiabetika (3 Szenarien: nein, Mono- oder Kombinationstherapie), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Alter, BMI (jeweils 2 Kategorien: $<$ und \geq Median des Ausgangswert), Krankheitsdauer (2 Kategorien: $<$ und \geq Median des Ausgangswert), HOMA-IR, HOMA- β (jeweils 2 Kategorien: $<$ und \geq Median des Ausgangswert) und Metabolisches Syndrom. Ohne Angabe von detaillierten Ergebnissen wird in der Publikation mitgeteilt, dass die Ausprägung der Placebo subtrahierten Reduktion des HbA1c im Verlaufe der Untersuchung unter Sitagliptin-Therapie zwischen den vordefinierten Subgruppen in Abhängigkeit von demographischen (z.B. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Krankheitsdauer) und anthropometrischen Parametern (z.B. BMI) allgemein konsistent und vergleichbar war. In der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten wurde eine moderat stärkere Absenkung des HbA1c durch die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin bei kontinuierlich ansteigendem Ausgangswert des HbA1c festgestellt (d.h. bei Patienten mit einem Ausgangswert des HbA1c $< 8\%$, zwischen 8% und 9% und $> 9\%$)(Tabelle 4-122). Dieses Verhalten resultierte gänzlich aus der zunehmenden Absenkung in Abhängigkeit von der Höhe des Ausgangswertes des HbA1c bei den Patienten, die mit Glimperid und Metformin behandelt wurden (Stratum 2). In dieser Gruppe betrug die Absenkung des HbA1c im Verlauf der Untersuchung $-0,55\%$ (95%-KI $[-0,91\% -0,20\%]$), $-0,97\%$ (90%-KI $[-1,27\%; -0,66\%]$) and $-1,34\%$ (95%-KI $[-1,88\%; -0,80\%]$) bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c $< 8\%$, zwischen 8% und 9% und $< 9\%$. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die mit Glimperid behandelt wurden (Stratum 1), keine relevant unterschiedlichen Ergebnisse der Änderung des HbA1c bezüglich dieses Subgruppenmerkmals auf.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Linagliptin zu diesem Endpunkt werden in dem Kapitel 4.3.1.3.2 berichtet.

Prüfung von Effektmodifikatoren

Die Prüfung von Effektmodifikatoren ist für die Studien Charbonnel 2006, Scott 2008 und Hermansen 2007 nicht möglich. Für Charbonnel 2006 wurde keine Daten berichtet. Für Scott 2008 und Hermansen 2007 werden nur Mittelwerte der Änderungen, aber keine Patientenzahlen und keine Varianzen berichtet werden. Daher kann nur Raz 2008 ausgewertet werden.

Für den Endpunkt HbA1c-Wert wurden für die Studie von Raz 2008 verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt.

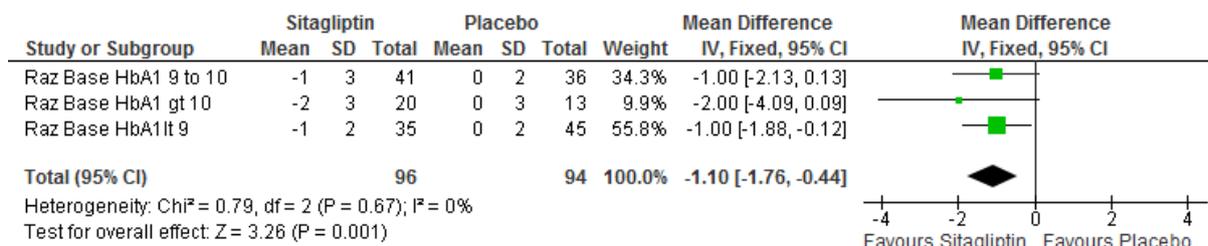


Base HbA1c 9 to 10 = Baseline HbA1c-Wert 9 bis 10

Base HbA1c gt 10 = Baseline HbA1c-Wert ≥10

Base HbA1c lt 9 = Baseline HbA1c-Wert < 9

Abbildung 26: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Baseline HbA1c-Wert aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM)



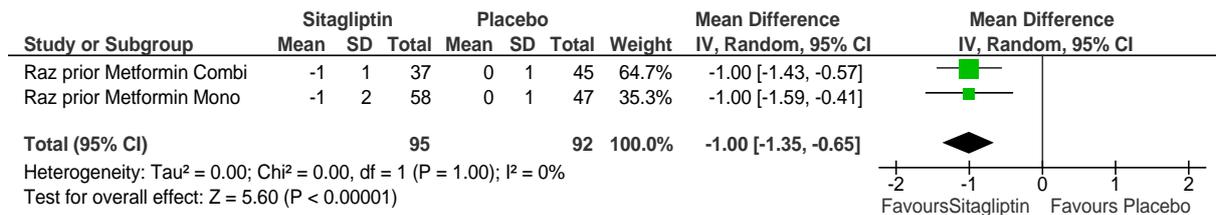
Base HbA1c 9 to 10 = Baseline HbA1c-Wert 9 bis 10

Base HbA1c gt 10 = Baseline HbA1c-Wert ≥10

Base HbA1c lt 9 = Baseline HbA1c-Wert < 9

Abbildung 27: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Baseline HbA1c-Wert aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

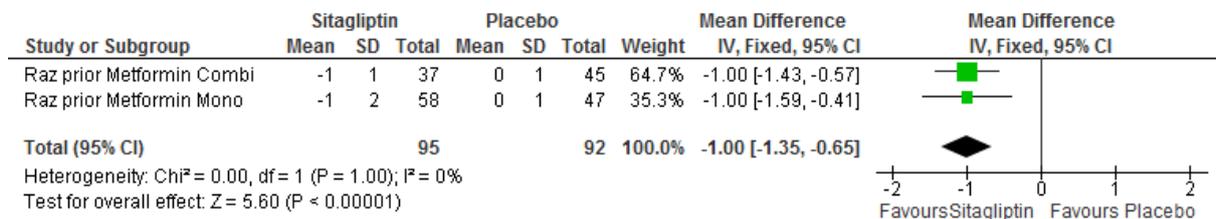
Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Baseline HbA1c-Wert aus RCT liegt bei 0,67. Das Merkmal Baseline HbA1c-Wert ist demnach kein Effektmodifikator für den HbA1c-Wert.



Prior Metformin Combi = Vorbehandlung: Kombinationstherapie mit Metformin

Prior Metformin Mono = Vorbehandlung: Monotherapie Metformin

Abbildung 28: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals vorherige Einnahme oraler Antidiabetika aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM)

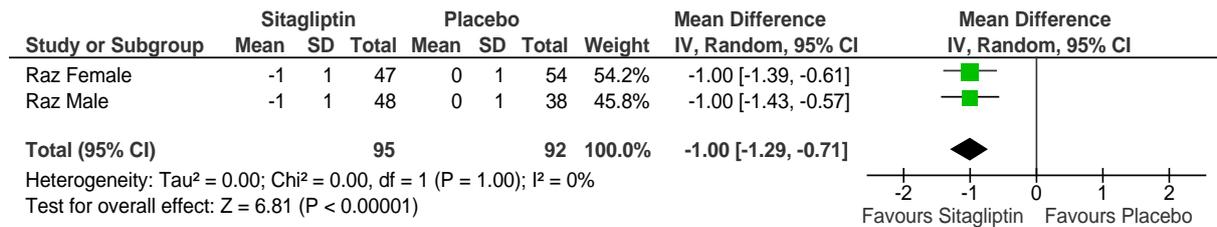


Prior Metformin Combi = Vorbehandlung: Kombinationstherapie mit Metformin

Prior Metformin Mono = Vorbehandlung: Monotherapie Metformin

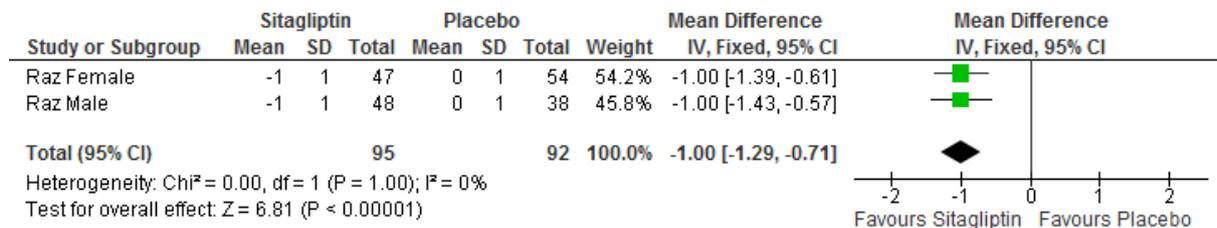
Abbildung 29: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals vorherige Einnahme oraler Antidiabetika aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals vorherige Einnahme oraler Antidiabetika aus RCT liegt bei 1,00. Zudem ist die Standardabweichung groß und lässt eine Unterscheidung der Gruppen nicht zu. Somit herrscht keine Heterogenität zwischen den Untergruppen. Das Merkmal vorherige Einnahme oraler Antidiabetika ist demnach kein Effektivitätsmodifikator für den HbA1c-Wert.



Female = Frauen
Male = Männer

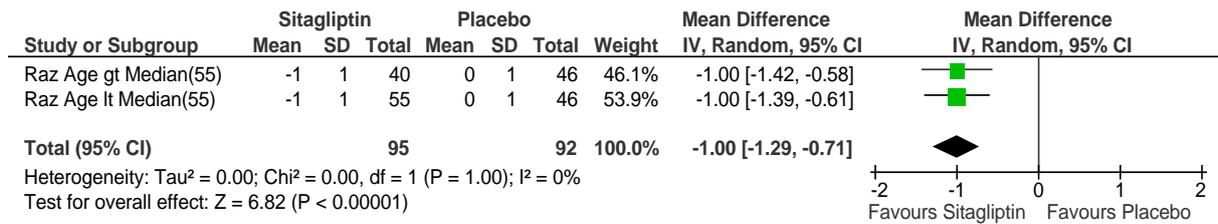
Abbildung 30: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Geschlecht aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM)



Female = Frauen
Male = Männer

Abbildung 31: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Geschlecht aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

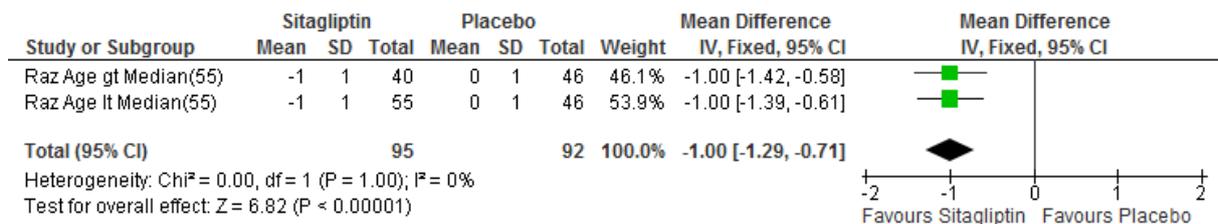
Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Geschlecht aus RCT liegt bei 1,00. Zudem ist die Standardabweichung groß und lässt eine Unterscheidung der Gruppen nicht zu. Das Merkmal Geschlecht ist demnach kein Effektmodifikator für den HbA1c-Wert.



Age gt Median (55) = Alter älter/gleich 55 Jahre (Median)

Age lt Median (55) = Alter jünger 55 Jahre (Median)

Abbildung 32: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM)

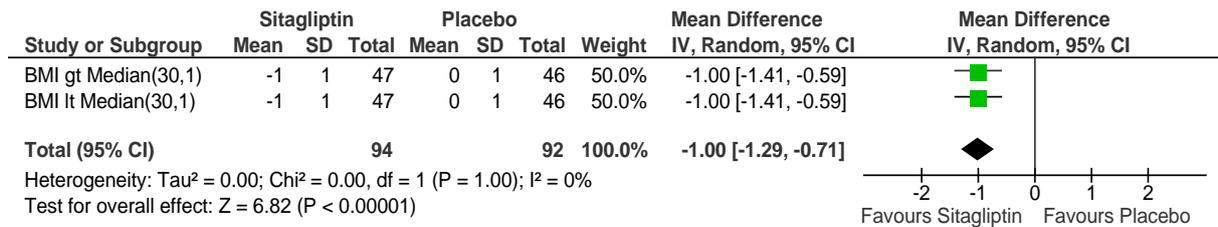


Age gt Median (55) = Alter älter/gleich 55 Jahre (Median)

Age lt Median (55) = Alter jünger 55 Jahre (Median)

Abbildung 33: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Alter aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

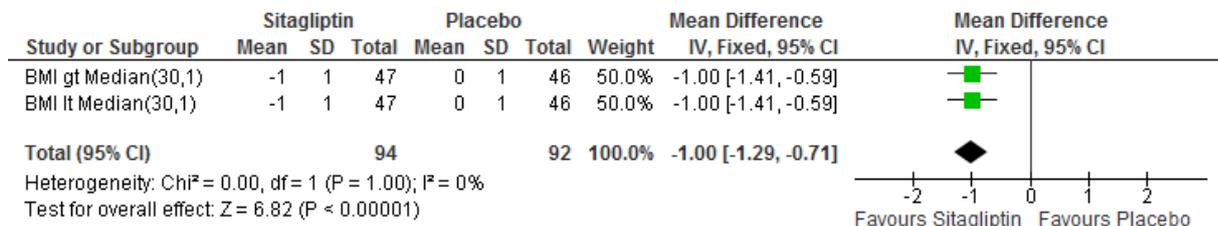
Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für Hypoglykämie aus RCT liegt bei 1,00. Zudem ist die Standardabweichung groß und lässt eine Unterscheidung der Gruppen nicht zu. Das Merkmal Alter ist demnach kein Effektmodifikator für den HbA1c-Wert.



BMI gt Median (30,1) = BMI größer als 30,1 (Median)

BMI lt Median (30,1) = BMI kleiner/gleich als 30,1 (Median)

Abbildung 34: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Body-Mass-Index (BMI) aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM)



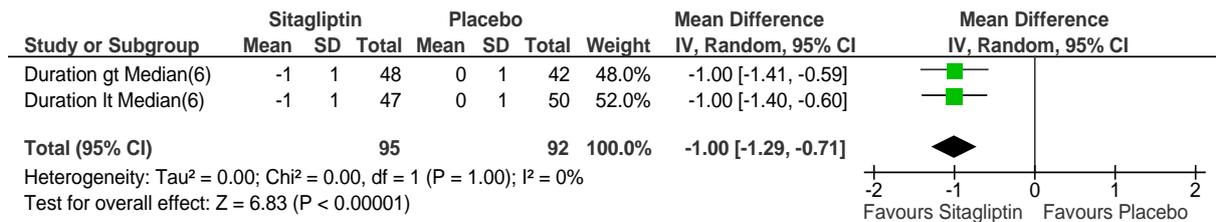
BMI gt Median (30,1) = BMI größer als 30,1 (Median)

BMI lt Median (30,1) = BMI kleiner/gleich als 30,1 (Median)

Abbildung 35: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Body-Mass-Index (BMI) aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Body-Mass-Index (BMI) aus RCT liegt bei 1,00. Zudem ist die Standardabweichung groß und lässt eine Unterscheidung der Gruppen nicht zu. Das Merkmal BMI ist demnach kein Effektmofifikator für den HbA1c-Wert.

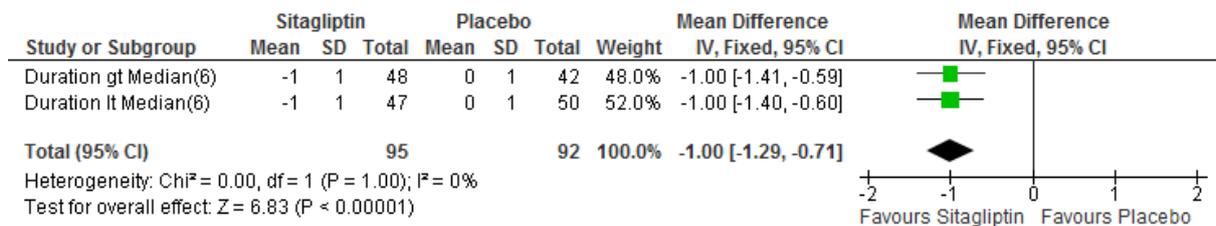
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Duration gt Median (6) = Krankheitsdauer größer 6 Jahre (Median)

Duration lt Median (6) = Krankheitsdauer kleiner/gleich 6 Jahre (Median)

Abbildung 36: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Krankheitsdauer aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM)

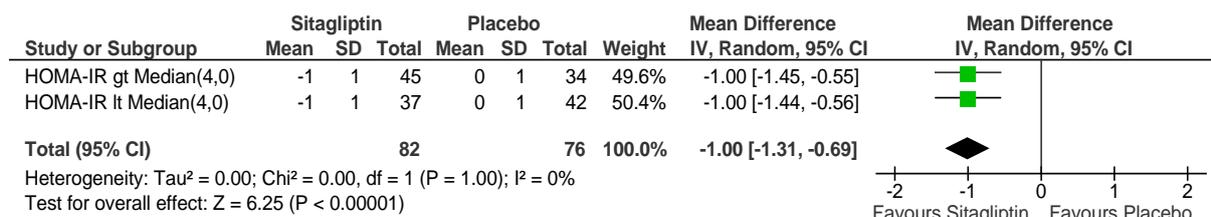


Duration gt Median (6) = Krankheitsdauer größer 6 Jahre (Median)

Duration lt Median (6) = Krankheitsdauer kleiner/gleich 6 Jahre (Median)

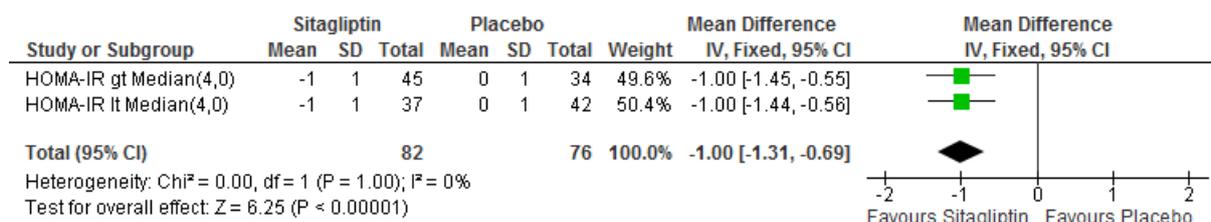
Abbildung 37: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Krankheitsdauer aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals Krankheitsdauer aus RCT liegt bei 1,00. Zudem ist die Standardabweichung groß und lässt eine Unterscheidung der Gruppen nicht zu. Das Merkmal Krankheitsdauer ist demnach kein Effektmodifikator für den HbA1c-Wert.



HOMA-IR gt Median (4,0) = HOMA-IR größer 4,0 (Median)
 HOMA-IR lt Median (4,0) = HOMA-IR kleiner/gleich 4,0 (Median)

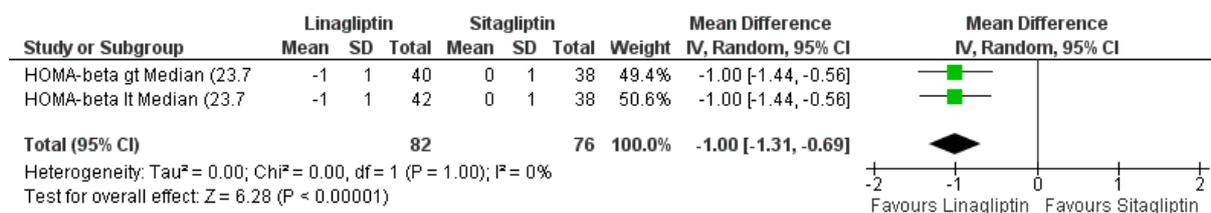
Abbildung 38: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals HOMA-IR aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM)



HOMA-IR gt Median (4,0) = HOMA-IR größer 4,0 (Median)
 HOMA-IR lt Median (4,0) = HOMA-IR kleiner/gleich 4,0 (Median)

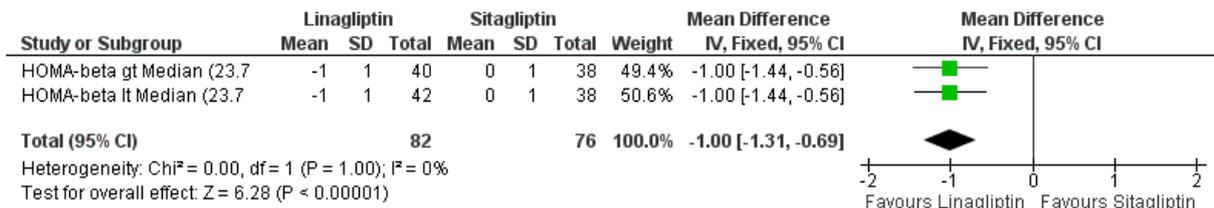
Abbildung 39: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals HOMA-IR aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals HOMA-IR aus RCT liegt bei 1,00. Zudem ist die Standardabweichung groß und lässt eine Unterscheidung der Gruppen nicht zu. Das Merkmal HOMA-IR ist demnach kein Effektmodifikator für den HbA1c-Wert.



HOMA-beta gt Median (23,7 = HOMA-beta größer 23,7 (Median)
 HOMA-beta lt Median (23,7 = HOMA-beta kleiner/gleich 23,7 (Median)

Abbildung 40: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals HOMA- β aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (REM)



HOMA-beta gt Median (23,7 = HOMA-beta größer 23,7 (Median)
 HOMA-beta lt Median (23,7 = HOMA-beta kleiner/gleich 23,7 (Median)

Abbildung 41: Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals HOMA- β aus RCT; Sitagliptin versus Placebo (FEM)

Der p-Wert für die Heterogenität der Meta-Analyse für den HbA1c-Wert bzgl. des Subgruppenmerkmals HOMA- β aus RCT liegt bei 1,00. Zudem ist die Standardabweichung groß und lässt eine Unterscheidung der Gruppen nicht zu. Das Merkmal HOMA- β ist demnach kein Effektmodifikator für den HbA1c-Wert.

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*

Eine Meta-Analyse für die Subgruppen der Sitagliptinstudien in der Kombination mit Metformin ist nicht möglich, da in den Studien unterschiedliche Kategorien für das Subgruppenmerkmal Baseline-HbA1c verwendet wurden und für die übrigen Subgruppenmerkmale die benötigten Daten nicht bzw. nicht vollständig berichtet werden.

Ein indirekter Vergleich für die Subgruppen in der Kombination mit Metformin ist nicht möglich, da in den Sitagliptinstudien und der Linagliptinstudie unterschiedliche Kategorien

für die Subgruppenmerkmale Baseline-HbA1c, Alter und Diabetesdauer verwendet wurden. Des Weiteren liegen Subgruppen für unterschiedliche Subgruppenmerkmale zwischen den Sitagliptinstudien und der Linagliptinstudie vor. Einzig der indirekte Vergleich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht wäre möglich (1218.17 vs. Raz 2008). Das Subgruppenmerkmal Geschlecht ist jedoch weder in der Studie 1218.17 noch bei Raz 2008 ein Effektmodifikator für die Effektstärke des HbA1c. Zusammenfassend ist kein indirekter Vergleich möglich bzw. nötig.

Ein indirekter Vergleich für die Subgruppen in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff ist nicht möglich, da in den Sitagliptinstudien und der Linagliptinstudie unterschiedliche Kategorien für das Subgruppenmerkmal Baseline-HbA1c verwendet wurden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-123: 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		
Nicht zutreffend	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.17.

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der

Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.17.

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Monotherapie:

Für **Sitagliptin** in der **Monotherapie** liegen keine Studien vor, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Der Hauptgrund dafür ist, dass keine der im Volltext gescreenten Studien Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation eingeschlossen hat. In den gescreenten Studien sind somit die Kriterien für die Bewertung von Sitagliptin in der Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation nicht erfüllt. Daher werden diese Studien von der Bewertung ausgeschlossen.

Aufgrund der fehlenden Sitagliptin-Studien ist somit ein indirekter Vergleich von Linagliptin mit Sitagliptin in der Monotherapie nicht möglich.

Kombination mit Metformin:

Für die Bewertung von Linagliptin vs. Sitagliptin in der **Kombination mit Metformin** wurden eine Linagliptin-Studie (1218.17) und drei Sitagliptin-Studien (Raz 2008, Charbonnel 2006 und Scott 2008) herangezogen.

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase III Studien. Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns und der

Patientencharakteristika ist ein indirekter Vergleich der Studie 1218.17 für Linagliptin in der Kombination mit Metformin und der Studien von Charbonnel 2006 und Scott 2008 für Sitagliptin in der Kombination mit Metformin möglich. Raz 2008 wurde aus der Hauptanalyse (Analyse I) des indirekten Vergleichs aufgrund der höheren HbA1c-Werte zu Studienbeginn ausgeschlossen. Diese Studie wurde - zusammen mit den Studien von Charbonnel 2006 und Scott 2008 – in den Sensitivitätsanalysen (Analyse II) betrachtet.

Für die indirekten Vergleiche konnten folgende Endpunkte herangezogen werden:

- HbA1c-Wert
- Hypoglykämien (gesamt)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Das Verzerrungspotential auf Studienebene in allen für die Kombination mit Metformin betrachteten Studien wurde als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in diesen Studien wurde für die Endpunkte HbA1c-Wert, SUEs (gesamt) und Therapieabbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) wurde in der Studie Raz 2008 als hoch und in den übrigen Studien als niedrig bewertet.

Im indirekten Vergleich der HbA1c-Werte zeigte sich kein Hinweis auf Unterschiede zwischen Sitagliptin und Linagliptin (standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) Linagliptin minus Sitagliptin für die Hauptanalyse -0,04%, 95%-KI [-0,23%; 0,15%]). Beim Endpunkt Hypoglykämie (gesamt) unter Berücksichtigung der HbA1c-Werte zeichnete sich eine Tendenz zugunsten von Linagliptin im Vergleich zu Sitagliptin ab (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin 0,35, 95%-KI [0,06; 2,03]). Bzgl. des Endpunktes SUEs (gesamt) zeigte sich eine Tendenz zugunsten von Sitagliptin (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin 1,59; 95%-KI [0,29; 8,56]). Beim Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den betrachteten Therapien (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin 0,93, 95%-KI [0,18; 4,82]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten diese Ergebnisse (SMD Linagliptin vs. Sitagliptin (HbA1c): 0,02%, 95%-KI [-0,22%; 0,26%]; OR Linagliptin vs. Sitagliptin (Hypoglykämien gesamt): 0,29; 95%-KI [0,05; 1,67]; OR Linagliptin vs. Sitagliptin (UE Therapieabbruch):0,99; 95%-KI [0,22; 4,41]).

Zusammenfassend liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Linagliptin und Sitagliptin in der Kombination mit Metformin vor.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

Für die Bewertung von Linagliptin vs. Sitagliptin in der **Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff** wurden eine Linagliptin-Studie (1218.18) und eine Sitagliptin-Studie (Hermansen 2007) herangezogen.

Bei den beiden eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase III Studien. Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns und der Patientencharakteristika ist ein indirekter Vergleich der Studie 1218.18 für Linagliptin und der Studie von Hermansen 2007 für Sitagliptin in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff möglich.

Für die indirekten Vergleiche konnten folgende Endpunkte herangezogen werden:

- HbA1c-Wert
- Hypoglykämien (gesamt)
- Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend [Blutzucker < 70 mg/dl und \geq 54 mg/dl])

Die beiden Studien 1218.18 und Hermansen 2007 weisen ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auf. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in den beiden für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff betrachteten Studien wurde für die drei oben aufgelisteten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Im indirekten Vergleich der HbA1c-Werte zeigte sich ein Hinweis auf einen Vorteil von Sitagliptin gegenüber Linagliptin (Mittelwertsdifferenz Linagliptin minus Sitagliptin: 0,27%, 95%-KI [0,03%; 0,51%]). Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu Hypoglykämien gesamt (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin: 0,08, 95%-KI [0,01; 0,59]) und zu nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin: 0,08, 95%-KI [0,01; 0,66]) zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Linagliptin gegenüber Sitagliptin. Unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts lässt sich allerdings keine Aussage zu diesen beiden Hypoglykämie-Endpunkten machen.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen haben sich folgende Ergebnisse gezeigt:

Eine Meta-Analyse für die Subgruppen der Sitagliptinstudien in der Kombination mit Metformin ist nicht möglich, da in den Studien unterschiedliche Kategorien für das Subgruppenmerkmal Baseline-HbA1c verwendet wurden und für die übrigen Subgruppenmerkmale die benötigten Daten nicht bzw. nicht vollständig berichtet werden.

Ein indirekter Vergleich für die Subgruppen in der Kombination mit Metformin ist nicht möglich, da in den Sitagliptinstudien und der Linagliptinstudie unterschiedliche Kategorien für die Subgruppenmerkmale Baseline-HbA1c, Alter und Diabetesdauer verwendet wurden. Des Weiteren liegen Subgruppen für unterschiedliche Subgruppenmerkmale zwischen den Sitagliptinstudien und der Linagliptinstudie vor. Einzig der indirekte Vergleich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht wäre möglich (1218.17 vs. Raz 2008). Das Subgruppenmerkmal Geschlecht ist jedoch weder in der Studie 1218.17 noch bei Raz 2008 ein Effektmodifikator für die Effektstärke des HbA1c-Werts. Zusammenfassend ist kein indirekter Vergleich möglich bzw. nötig.

Ein indirekter Vergleich für die Subgruppen in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff ist nicht möglich, da in den Sitagliptinstudien und der Linagliptinstudie unterschiedliche Kategorien für das Subgruppenmerkmal Baseline-HbA1c verwendet wurden.

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.

Da direkte Vergleiche nicht verfügbar sind, muss zur Beurteilung des Zusatznutzens auf indirekte Vergleiche zurückgegriffen werden.

Monotherapie:

Für Sitagliptin liegen keine Studien vor, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Der Hauptgrund dafür ist, dass keine der im Volltext gescreenten Studien Patienten mit einer Metformin-Unverträglichkeit oder mit Metformin-Kontraindikationen eingeschlossen hat. In den gescreenten Studien sind somit die Kriterien für die Bewertung von Sitagliptin in der Monotherapie nicht erfüllt. Daher werden diese Studien von der Bewertung ausgeschlossen.

Aufgrund der fehlenden Sitagliptin-Studien ist somit ein indirekter Vergleich von Linagliptin mit Sitagliptin in der Monotherapie nicht möglich.

Kombination mit Metformin:

Die Studie 1218.17 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib [3]. Die Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auf.

Die Studien von Raz 2008, Scott 2008 und Charbonnel 2006 entsprechen auch der Evidenzstufe Ib [3]. Diese Studien waren randomisiert, kontrolliert, doppelblind angelegt. Trotz der Tatsache, dass für diese Studien keine Studienberichte verfügbar waren und einige Fragen anhand der vorliegenden Materialien (Publikationen und Registereinträge) nicht beantwortet werden konnten, wurde das Verzerrungspotential bei allen drei Studien auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Evidenz eines indirekten Vergleichs ist nach Kriterien der Evidenz-basierten Medizin generell als niedriger im Vergleich zu RCTs anzusehen [70].

Für die indirekten Vergleiche konnten folgende Endpunkte herangezogen werden:

- HbA1c-Wert
- Hypoglykämien (gesamt)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Diese Endpunkte sind valide und patientenrelevant (s. Kapitel 4.2.5.2 und 4.5). Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in allen für die Kombination mit Metformin betrachteten Studien wurde für die Endpunkte HbA1c-Wert, SUEs (gesamt) und Therapieabbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes wurde in der Studie Chabonnel 2006, Scott 2008 und in der Studie 1218.17 als niedrig und der Studie Raz 2008 als hoch bewertet.

Im indirekten Vergleich der HbA1c-Werte zeigte sich kein Hinweis auf Unterschiede zwischen Sitagliptin und Linagliptin. Beim Endpunkt Hypoglykämie (gesamt) unter Berücksichtigung der HbA1c-Werte zeichnete sich eine Tendenz ab zugunsten von Linagliptin im Vergleich zu Sitagliptin. Bzgl. des Endpunktes SUEs (gesamt) zeigte sich eine Tendenz zugunsten von Sitagliptin. Beim Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den betrachteten Therapien.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

Beide Studien - 1218.18 und Hermansen 2007 - entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib [3]. Die Studien weisen ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auf.

Die Evidenz eines indirekten Vergleichs ist nach Kriterien der Evidenz-basierten Medizin generell als niedriger im Vergleich zu RCTs anzusehen [70].

Für die indirekten Vergleiche konnten folgende Endpunkte herangezogen werden:

- HbA1c-Wert
- Hypoglykämien (gesamt)
- Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend [Blutzucker < 70 mg/dl und \geq 54 mg/dl])

Diese Endpunkte sind valide und patientenrelevant (s. Kapitel 4.2.5.2 und 4.5). Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in den beiden für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff betrachteten Studien wurde für die oben aufgelisteten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Im indirekten Vergleich der HbA1c-Werte zeigte sich ein Hinweis auf die Vorteilhaftigkeit von Sitagliptin gegenüber Linagliptin. Beim Endpunkt Hypoglykämie (gesamt) zeigte sich ein Hinweis auf Vorteilhaftigkeit von Linagliptin. Beim Endpunkt Hypoglykämie (nicht-schwerwiegend [Blutzucker < 70 mg/dl und \geq 54 mg/dl]) zeigte sich eine Tendenz zugunsten von Linagliptin. Somit ergaben sich Hinweise, dass eine Behandlung mit Linagliptin mit einer geringeren Häufigkeit von Hypoglykämien (sowohl „gesamt“ als auch „nicht-schwerwiegend“) bei einer etwas geringeren HbA1c-Senkung im Vergleich zu Sitagliptin assoziiert 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.

Monotherapie:

Für Linagliptin ist der Nutzen in der Monotherapie im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus nachgewiesen. Für Sitagliptin wurden keine Studien identifiziert, die die Kriterien für die Bewertung von Sitagliptin in der Monotherapie bzgl. der Metforminunverträglichkeit oder Metforminkontraindikationen erfüllen. Der Nutzen von

Sitagliptin in der Monotherapie im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus ist daher unklar. Es ist kein Vergleich von Linagliptin mit Sitagliptin in der Monotherapie möglich. Aufgrund der fehlenden Sitagliptin-Studien ist in der Monotherapie kein Zusatznutzen für Linagliptin belegbar.

Kombination mit Metformin:

Die vorliegenden Ergebnisse der indirekten Vergleiche bzgl. der patientenrelevanten Endpunkte Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts, SUEs (gesamt) und Therapieabbruch wegen UEs sowie dem HbA1c-Wert zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Linagliptin und Sitagliptin in der Kombination mit Metformin. Die Bewertung basiert auf den Ergebnissen von RCTs mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial (eine Studie für Linagliptin und drei Studien für Sitagliptin). Das Ergebnis wurde mit Hilfe eines adjustierten indirekten Vergleichs ermittelt und ist daher mit einer geringeren Ergebnissicherheit verbunden als direkte vergleichende RCTs, die nicht vorliegen [71].

Somit ergibt sich für Linagliptin in der Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sitagliptin kein Zusatznutzen.

Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse der indirekten Vergleiche bzgl. der patientenrelevanten Endpunkte Hypoglykämien (gesamt) und Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend [Blutzucker < 70 mg/dl und \geq 54 mg/dl]) unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts sowie dem HbA1c-Wert ergibt sich für Linagliptin in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin kein Zusatznutzen. Die Bewertung basiert auf den Ergebnissen von RCTs mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial (eine Studie für Linagliptin und eine Studie für Sitagliptin). Das Ergebnis wurde mit Hilfe eines adjustierten indirekten Vergleichs ermittelt und ist daher mit einer geringeren Ergebnissicherheit verbunden als direkte vergleichende RCTs, die nicht vorliegen [71].

Zusammenfassung:

Zusammenfassend ist für Linagliptin vs. Sitagliptin kein Zusatznutzen belegbar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Es konnten keine Patientengruppen identifiziert werden, für die ein Zusatznutzen für Linagliptin vs. Sitagliptin vorliegen würde	Nicht zutreffend

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 (Typ 2 Diabetes mellitus zählt nicht zu seltenen Leiden)

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 4-128: 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 (Typ 2 Diabetes mellitus zählt nicht zu seltenen Leidens)	-

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.

Begründung für indirekten Vergleich von Linagliptin vs. Sitagliptin in der Kombination mit Metformin

Es liegen keine direkten, vergleichenden RCTs vor.

Die identifizierten Studien für Linagliptin in der Kombination mit Metformin verglichen mit Placebo (Studie 1218.17) und Sitagliptin in der Kombination mit Metformin verglichen mit Placebo (Raz 2008, Scott 2008, Charbonnel 2006) wurden bezüglich des Studiendesigns und der Patientencharakteristika analysiert.

Alle Studien hatten ein ähnliches **Design** mit einer Wash-out oder Dosisstabilisierungsphase gefolgt von einer Placebo Run-In Phase.

Die Dauer der Behandlungsphase war leicht unterschiedlich. Sie betrug 18 Wochen in der Studie von Scott 2008, 24 Wochen in den Studien 1218.17 und Charbonnel 2006 und 30 Wochen in der Studie von Raz 2008.

Alle Studien waren multinational und wurden im gleichen Zeitraum (2005 – 2009) durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien waren ähnlich.

Die Dosierung von Metformin betrug mindestens 1.500 mg täglich.

Die Patientencharakteristika zu Beginn der Studie waren mit Ausnahme des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vergleichbar.

Der Anteil männlicher Patienten betrug 41,5% - 59,5%.

Das mittlere Alter lag bei 53,6 – 56,5 Jahren.

Der Baseline HbA1c-Wert war 8,1% in der Studie 1218.17; dies war vergleichbar mit Charbonnel 2006 (8,0%) und Scott 2008 (7,7% - 7,8%). In der Studie von Raz 2008 lagen die HbA1c-Werte bei 9,1% - 9,3% zu Studienbeginn.

Der BMI betrug 29,9 -31,5 kg/m².

Die Diabetesdauer war 4,9-8,4 Jahre in den drei Sitagliptin-Studien; 55 % Patienten in der Linagliptin-Studie litten mehr als 5 Jahre an Typ 2 Diabetes mellitus vor dem Einschluss in die Studie.

Fazit: Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns und der Patientencharakteristika ist ein indirekter Vergleich der Studie 1218.17 für Linagliptin in der Kombination mit Metformin und der Studien von Charbonnel 2006 und Scott 2008 für Sitagliptin in der Kombination mit Metformin angebracht. Raz 2008 wurde aus dem Basisfall des indirekten Vergleichs aufgrund der höheren HbA1c-Werte zu Studienbeginn ausgeschlossen. Diese Studie wurde - zusammen mit den Studien von Charbonnel 2006 und Scott 2008 – in den Sensitivitätsanalysen betrachtet.

Begründung für indirekten Vergleich von Linagliptin vs. Sitagliptin in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff

Es liegen keine direkten, vergleichenden RCTs vor.

Es wurden das Studiendesign und die Patientencharakteristika in der Linagliptin- (1218.18) und der Sitagliptin-Studie (Hermansen 2007) analysiert.

Beide Studien hatten ein ähnliches **Design** mit einer Run-in Phase von 2 Wochen und einer Behandlungsphase von 24 Wochen. Zusätzlich wurde in der Sitagliptin-Studie auch eine Kombinationstherapie mit Glimperid (ohne Metformin) als Stratum untersucht (Stratum 1 – Glimperid plus Sitagliptin oder Placebo, Stratum 2 – Glimperid plus Metformin plus Sitagliptin oder Placebo). In der Linagliptin-Studie hingegen gab es noch eine Nachbeobachtungs-Phase von 1 Woche nach der Behandlungsphase. Für den indirekten Vergleich ist nur das Stratum 2 der Studie von Hermansen 2007 relevant.

In der Sitagliptin-Studie wurden Patienten, die vor der Studie keine oder eine andere orale antihyperglykämische Mono- oder Kombinationstherapie als die Kombinationstherapie mit Glimperid und Metformin erhielten, vor dem Einschluss in die Studie auf Glimperid und Metformin umgestellt. Die Dosis von Glimperid und Metformin wurde innerhalb von 4 Wochen hochtitriert und anschließend im Zeitraum von bis zu 10 Wochen stabilisiert.

Patienten in den beiden Studien erhielten Sulfonylharnstoff und Metformin zusätzlich zu Linagliptin oder Sitagliptin.

In der Sitagliptin-Studie wurde Glimepirid eingesetzt, in der Linagliptin-Studie hingegen erhielten die meisten Patienten entweder Glimepirid oder Glibenclamid oder Gliclazid.

Die aktuelle Leitlinie zur medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus enthält folgende Informationen bzgl. evtl. Unterschieden zwischen verschiedenen Sulfonylharnstoffen:

„Am besten belegt ist die Monotherapie mit Glibenclamid, vor allem auch aufgrund der Ergebnisse in der UKPDS [...]. Es gibt aber keinen eindeutigen Nachweis, dass die Therapie mit einem anderen der in Deutschland verfügbaren Sulfonylharnstoffe zu schlechteren Ergebnissen führt, obwohl diesbezügliche Endpunktstudien fehlen.“ [4]

„Eine Vergleichsstudie für Monotherapie mit Glibenclamid bzw. Glimepirid berichtete eine Senkung des HbA1c-Ausgangswerts (8,5 %) um 0,83% bzw. 0,85% [...].“ [4]

„Es ist nicht gesichert, dass bei vergleichbarer antidiabetischer Therapie andere Sulfonylharnstoffe wesentlich seltener als Glibenclamid zu Hypoglykämien führen [...]. In lediglich einer Studie wurden bei Glimepirid-Therapie seltener Hypoglykämien beobachtet als bei Glibenclamid-Therapie [...]. Allerdings waren die beiden verglichenen Patientenkollektive sehr unterschiedlich.“ [4]

Daher kann eine Therapie mit Glimepirid in der Sitagliptin-Studie und eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen in der Linagliptin-Studie als vergleichbar angesehen werden.

Die **Medikamentendosierung** war in den beiden Studien vergleichbar:

In der Sitagliptin-Studie betrug die Dosierung von Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) und von Metformin ≥ 1500 mg/d (bis max. 3000 mg/d).

In der Linagliptin-Studie wurden Sulfonylharnstoff und Metformin in der gleichen Dosierung wie vor dem Einschluss in der Studie gegeben. Dabei sollte beim Einschluss in die Studie die Dosierung von Metformin ≥ 1500 mg/d betragen oder maximal tolerierte Dosis sein. Für Sulfonylharnstoff sollte die maximal tolerierte Dosierung eingesetzt werden.

In den beiden Studien wurde Pioglitazon als Notmedikation erlaubt. In der Linagliptin-Studie wurde nur in Kanada außer Pioglitazon auch Insulin als Notmedikation eingesetzt.

Beide Studien sind multinationale Studien und wurden im Zeitraum von 2005-2009 durchgeführt.

Die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien in den beiden Studien waren vergleichbar.

Die **Patientencharakteristika** zu Beginn der Studie waren in den beiden Studien ähnlich.

Der Anteil männlicher Patienten betrug 47% bzw. 53% (Linagliptin bzw. Sitagliptin).

Das mittlere Alter lag bei 58,1 bzw. 56,6 Jahren.

Der Baseline HbA1c war 8,1 bzw. 8,3 %.

Der BMI betrug 28,3 bzw. 30,7 kg/m²

Die Diabetesdauer betrug in der Sitagliptin-Studie 9,3 Jahre; 73% der Patienten in der Linagliptin-Studie litten vor dem Einschluss in die Studie mehr als 5 Jahre an Typ 2 Diabetes mellitus.

Die Mehrheit der Patienten erhielt vor dem Einschluss in die Studie eine Kombination mit Metformin oraler Antidiabetika.

Fazit: Die Patientenpopulationen in den betrachteten Studien sind vergleichbar. Des Weiteren sind Design und Medikamentendosierungen ähnlich. Daher ist ein indirekter Vergleich von Linagliptin vs Sitagliptin zusätzlich zu einer Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff anhand der Studie 1218.18 und Hermansen 2007 (Stratum 2) zulässig.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Ergebnisse der Langzeitstudien liegen zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht vor.

Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Linagliptin sind Daten zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten vorhanden:

- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes
- HbA1c (siehe Begründung im Kapitel 4.5.4)
- Verbesserung der Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse
 - Gewichtsveränderung (als UE)

Zusätzlich liegen noch Daten zur Gesamtmortalität aus der Sicherheitsauswertung (Todesfälle als SUE) vor.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen noch keine Langzeitdaten für Linagliptin bzgl. Morbidität und Mortalität vor.

Langzeitergebnisse einer Behandlung mit Linagliptin werden in einer derzeit laufenden Studie erfasst (CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimperide in Patients With Type 2 Diabetes mellitus) [72].

Bei der CAROLINA-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Phase-III Studie. Ziel dieser Studie ist es, die langfristigen Auswirkungen einer Behandlung mit Linagliptin im Vergleich zu Glimperid zu untersuchen. Erfasst werden kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, relevante Wirksamkeitsparameter und Sicherheit bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Als primärer Endpunkt wird dabei die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Komponenten des primären kombinierten Endpunkts betrachtet: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Als sekundärer Endpunkt wird der Anteil der Studienteilnehmer erfasst, die am Studienende ohne Rescue-Medikation gute Stoffwechselkontrolle aufwiesen (HbA1c-Wert \leq 7%), nicht mehr als 2% an Gewicht zunahmen und bei denen keine mittelschweren bis schweren hypoglykämische Episoden auftraten [72].

Es werden Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem HbA1c-Wert von 6,5 – 8,5% in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich müssen diese Patienten bereits vorliegende kardiovaskuläre Erkrankungen oder vordefinierte Diabetes-spezifische Organschäden oder ein Alter von über 70 Jahren oder mindestens zwei vordefinierte kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Es werden solche Patienten ausgeschlossen, die unter Typ-1-Diabetes leiden, mit einem Glitazon, Glucagon-Like Peptide-(GLP-)-1-Analogon, Dipeptidylpeptidase-(DPP)-4-

Inhibitor oder Insulin behandelt werden, oder für die eine Behandlung mit Glimepirid aufgrund der Nephropathie aus Sicherheitsgründen nach lokaler Fachinformation nicht angebracht wäre.

Die Studie wurde im Oktober 2010 begonnen und soll bis September 2018 abgeschlossen werden. Die geplante Beobachtungsdauer beträgt 400 Wochen [72].

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll 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:

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

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

In dieser Bewertung wird der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt berücksichtigt. Das IQWiG bezeichnet die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus drei Gründen als relevant [13]:

- als Maß der Blutzucker senkenden Wirkung der Therapie
- als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden
- zur Interpretation der Hypoglykämien.

Aus den oben genannten Gründen wird der HbA1c-Wert als valider Surrogatendpunkt gesehen und lässt Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zu.

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.

Linagliptin

1218.50

Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.50. Document number:U11-1519-01. Data on file. (2011).** 2011.

Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.50 (Interim Analysis) Revision 1. Document number:U10-1277-02. Data on file. (2010).** 2010.

Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.50 (Interim Analysis) Revision 1. Appendices. Document number:U10-1277-02. Data on file. (2010).** 2010.

Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.50. Appendices. Document number:U11-1519-01. Data on file. (2011).** 2011.

Clinicaltrials.gov. **A Randomised,db,Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate.** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00740051?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=20> 2011 (16.6.2011).

WHO - international clinical trials registry platform. **Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate.** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00740051> 2011 (16.6.2011).

1218.17

Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.17 Revision 1. Document number: U09-2533-02. Data on file. (2010).** 2010.

Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.17 Revision 1. Appendices. Document number: U09-2533-02. Data on file. (2010).** 2010.

Taskinen M, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. **Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.** Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13(1):65-74.

Clinicaltrials.gov. **Efficacy and Safety of BI 1356 (Linagliptin) vs. Placebo Added to Metformin Background Therapy in Patients With Type 2 Diabetes.** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00601250?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=10%20> 2011 (16.6.2011).

Clinicaltrials.gov. **Efficacy and Safety of BI 1356 (Linagliptin) vs. Placebo Added to Metformin Background Therapy in Patients With Type 2 Diabetes (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00601250?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=10>

1218.18

Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010).** 2010.

Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Appendices. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010).** 2010.

Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. **Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study.** Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2011.

Clinicaltrials.gov. **BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes.** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00602472?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=6> 2011 (16.6.2011).

Clinicaltrials.gov. **BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00602472?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=6> 2011 (16.6.2011).

Sitagliptin

Charbonell 2006

Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.** Diabetes Care 2006; 29(12):2638-2643.

Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone - Data supplement.** URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2006/11/28/29.12.2638.DC1/PG2638OnlineAppendixRevised.pdf> 2006 (9.8.2011).

Clinicaltrials.gov. **Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00086515?term=MK-0431-020&rank=1> 2011 (16.6.2011).

Clinicaltrials.gov. **Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED) (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00086515?term=MK-0431-020&rank=1> 2011 (16.6.2011).

WHO - international clinical trials registry platform. **Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00086515> 2011 (16.6.2011).

Raz 2008

Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. **Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes.** CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION 2008; 24(2):537-550.

Clinicaltrials.gov. **Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00337610?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=86> 2011 (16.6.2011).

Clinicaltrials.gov. **Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337610?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=86> 2011 (16.6.2011).

WHO - international clinical trials registry platform. **Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00337610> 2011 (16.6.2011).

Scott 2008

Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS, Sitagliptin S. **Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes.** Diabetes, obesity & metabolism 2008; 10(10):959-969.

Clinicaltrials.gov. **Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801) (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00541775?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=81§=X6015%23outcome1> 2011 (16.6.2011).

Clinicaltrials.gov. **Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541775?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=81> 2011 (16.6.2011).

WHO - international clinical trials registry platform. **Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes.** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00541775> 2011 (16.6.2011).

Hermansen 2007

Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P, et al. **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus**

inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes, obesity & metabolism 2007; 9(5):733-745.

Clinicaltrials.gov. **Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035)** (study results). URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00106704?term=MK-0431-035&rank=1> 2011 (16.6.2011).

Clinicaltrials.gov. **Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106704?term=MK-0431-035&rank=1> 2011 (16.6.2011).

WHO - international clinical trials registry platform. **Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00106704> 2011 (16.6.2011).

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. **The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analyses of randomized controlled trials.** J Clin Epidemiol 1997; 50:683-691.
- (2) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). **Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis.** URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf 2009 (22.6.2011).
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.** URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-526/VerfO_2011-01-20.pdf 2011 (22.6.2011).
- (4) Matthaehi S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. **Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.** Diabetologie 2009; 4:32-64.
- (5) Boehringer Ingelheim. **Fachinformation und Gebrauchsinformation Trajenta. Data on file. (Stand: 15.07.2011).** 2011.
- (6) European Medicines Agency. **Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Sitagliptin.** URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf 2011 (31.8.2011).

- (7) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.** URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf 2008 (5.4.2011).
- (8) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.** URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf 2009 (5.4.2011).
- (9) Sandoz Pharmaceuticals. **Fachinformation Metformin Sandoz.** URL: <http://www.fachinfo.de/> 2010 (5.4.2011).
- (10) European Medicines Agency. **Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus.** URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003262.pdf 2002 (5.4.2011).
- (11) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010.** URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf 2010 (5.4.2011).
- (12) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Inhalatives Insulin (Exubera).** URL: https://www.iqwig.de/download/A05-22_Rapid_Report_Inhalatives_Insulin_Exubera.pdf 2006 (22.6.2011).
- (13) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide.** URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf 2007 (22.6.2011).
- (14) Clinicaltrials.gov. **Ergebnisse der Recherche nach Phase II Studien zu Sitagliptin (Teil2).** URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mk0431+or+sitagliptin&phase=1&pg=2> 2011 (27.9.2011).
- (15) Clinicaltrials.gov. **Ergebnisse der Recherche nach Phase II Studien zu Sitagliptin (Teil1).** URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mk0431+or+sitagliptin&phase=1&pg=1> 2011 (27.9.2011).
- (16) Clinicaltrials.gov. **Ergebnisse der Recherche nach Phase I Studien zu Sitagliptin (Teil2).** URL:

- <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mk0431+or+sitagliptin&phase=0&pg=2> 2011 (27.9.2011).
- (17) Clinicaltrials.gov. **Ergebnisse der Recherche nach Phase I Studien zu Sitagliptin (Teil1)**. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mk0431+or+sitagliptin&phase=0&pg=1> 2011 (27.9.2011).
- (18) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf 2009 (22.6.2011).
- (19) Schulz KF., Altman DG., Moher D. **CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials**. BMC Medicine 2010; 8(18):1-9.
- (20) Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. **CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials**. BMJ 2010; 340:c869.
- (21) Eli Lilly Nederland B V. **Fachinformation Byetta**. URL: <http://www.fachinfo.de/2010> (22.6.2011).
- (22) Deutsche Diabetes Gesellschaft. **Stellungnahme von diabetesDE und der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“**. URL: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/StellungnahmederDeutschenDiabetesGesellschaftA0501.pdf> 2009 (22.6.2011).
- (23) Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M, et al. **Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients with Type 2 Diabetes Prescribed the GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Twice Daily or Other Glucose-Lowering Therapies: A Retrospective Analysis of the LifeLink™ Database**. URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2010/10/05/dc10-1393.abstract> 2010 (29.8.2011).
- (24) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. **Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes**. New England Journal of Medicine 2008; 358(6):580-591.
- (25) Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kolendorf K. **Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials**. J Am Geriatr Soc 2007; 55(11):1735-1740.

- (26) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.50. Document number:U11-1519-01. Data on file. (2011).** 2011.
- (27) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.17 Revision 1. Document number: U09-2533-02. Data on file. (2010).** 2010.
- (28) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010).** 2010.
- (29) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.50 (Interim Analysis) Revision 1. Document number:U10-1277-02. Data on file. (2010).** 2010.
- (30) Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.** Diabetes Care 2006; 29(12):2638-2643.
- (31) Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P, et al. **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin.** Diabetes, obesity & metabolism 2007; 9(5):733-745.
- (32) Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. **Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes.** CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION 2008; 24(2):537-550.
- (33) Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS, Sitagliptin S. **Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes.** Diabetes, obesity & metabolism 2008; 10(10):959-969.
- (34) EuroQol Group. **EQ-5D-3L translations.** URL: <http://www.euroqol.org/eq-5d/eq-5d-products/eq-5d-3l-translations.html> 2011 (22.6.2011).
- (35) European Medicines Agency. **Note for guidance on statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96).** URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/036396en.pdf> 1998 (12.5.2011).
- (36) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen.** URL: https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf 2009 (1.6.2011).
- (37) Skipka G, Bender R. **Intervention effects in the case of heterogeneity between three subgroups. Assessment within the framework of systematic reviews.** Methods Inf Med 2010; 49(6):613-617.
- (38) Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. **Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren.** Köln. DIMDI 2009.

- (39) Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. **Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.** URL: <http://www.cadth.ca/en/resources/download-software> 2009 (22.6.2011).
- (40) Clinicaltrials.gov. **Efficacy and Safety of BI 1356 (Linagliptin) vs. Placebo Added to Metformin Background Therapy in Patients With Type 2 Diabetes (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00601250?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=10> 2011 (16.6.2011).
- (41) Clinicaltrials.gov. **Efficacy and Safety of BI 1356 (Linagliptin) vs. Placebo Added to Metformin Background Therapy in Patients With Type 2 Diabetes.** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00601250?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=10%20> 2011 (16.6.2011).
- (42) Clinicaltrials.gov. **BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00602472?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=6> 2011 (16.6.2011).
- (43) Clinicaltrials.gov. **BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes.** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00602472?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=6> 2011 (16.6.2011).
- (44) Clinicaltrials.gov. **A Randomised,db,Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate.** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00740051?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=20> 2011 (16.6.2011).
- (45) WHO - international clinical trials registry platform. **Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate.** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00740051> 2011 (16.6.2011).
- (46) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.50 (Interim Analysis) Revision 1. Appendices. Document number:U10-1277-02. Data on file. (2010).** 2010.
- (47) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.50. Appendices. Document number:U11-1519-01. Data on file. (2011).** 2011.
- (48) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.17 Revision 1. Appendices. Document number: U09-2533-02. Data on file. (2010).** 2010.
- (49) Taskinen M, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. **Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2**

- diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.** Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13(1):65-74.
- (50) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Appendices. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010).** 2010.
- (51) Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. **Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study.** Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2011.
- (52) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). **Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung Version 1.2. vom 26. November 2010.** URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl_t2dnephro_lang.pdf 2010 (28.6.2011).
- (53) The Action To Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. **Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes.** New England Journal of Medicine 2008; 358(24):2545-2559.
- (54) Clinicaltrials.gov. **Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00086515?term=MK-0431-020&rank=1> 2011 (16.6.2011).
- (55) Clinicaltrials.gov. **Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED) (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00086515?term=MK-0431-020&rank=1> 2011 (16.6.2011).
- (56) WHO - international clinical trials registry platform. **Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00086515> 2011.
- (57) Clinicaltrials.gov. **Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035) (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00106704?term=MK-0431-035&rank=1> 2011 (16.6.2011).
- (58) Clinicaltrials.gov. **Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00106704?term=MK-0431-035&rank=1> 2011 (16.6.2011).
- (59) WHO - international clinical trials registry platform. **Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00106704> 2011 (16.6.2011).

- (60) Clinicaltrials.gov. **Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00337610?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=86> 2011 (16.6.2011).
- (61) Clinicaltrials.gov. **Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337610?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=86> 2011 (16.6.2011).
- (62) WHO - international clinical trials registry platform. **Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00337610> 2011 (16.6.2011).
- (63) Clinicaltrials.gov. **A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-074).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00813995?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=84> 2011 (16.6.2011).
- (64) WHO - international clinical trials registry platform. **A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-074)(COMPLETED).** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00813995> 2011 (16.6.2011).
- (65) Clinicaltrials.gov. **Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801) (study results).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00541775?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=81§=X6015%23outcome1> 2011 (16.6.2011).
- (66) Clinicaltrials.gov. **Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801).** URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541775?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=81> 2011 (16.6.2011).
- (67) WHO - international clinical trials registry platform. **Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes.** URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00541775> 2011 (16.6.2011).
- (68) AbZ-Pharma GmbH. **Fachinformation Glimepirid AbZ.** URL: <http://www.fachinfo.de/> 2009 (22.6.2011).
- (69) Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone - Data supplement.** URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2006/11/28/29.12.2638.DC1/PG2638OnlineAppendixRevised.pdf> 2006 (9.8.2011).

- (70) Higgings J, Green S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (version 5.1.0)**. URL: <http://www.cochrane-handbook.org/> 2011 (22.6.2011).
- (71) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Allgemeine Methoden; Entwurf für Version 4.0**. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Entwurf_Methoden_Version_4-0.pdf 2011 (22.6.2011).
- (72) Clinicaltrials.gov. **CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimpiride in Patients With Type 2 Diabetes**. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243424> 2011 (22.6.2011).
- (73) Wong SS, 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.
- (74) Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stefinovic J. **How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on**. J Med Libr Assoc 2006; 94(2):130-136.

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 ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	BIOSIS preview (BA95)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	23.09.2011
Zeitsegment	1995 bis 23.09.2011
Suchfilter	keine Filter verwendet
	Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	BA95	10056325
<u>2</u>	CT=LINAGLIPTIN? OR LINAGLIPTIN?	50
<u>3</u>	BI 1356? OR BI-1356? OR BII356?	31
<u>4</u>	2 OR 3	68
<u>5</u>	CT=SITAGLIPTIN? OR SITAGLIPTIN? OR JANUVIA	483
<u>6</u>	MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	49
<u>7</u>	5 OR 6	506
<u>8</u>	CT D METFORMIN? OR METFORMIN?	6352
<u>9</u>	DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR TE=DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR DIMETHYLBIGUANIDE OR TE=DIMETHYLBIGUANIDE OR DIMETHYLBIGUANIDINE? OR TE=DIMETHYLBIGUANIDINE?	29
<u>10</u>	8 OR 9	6356
<u>11</u>	CT D SULFONYLUREA? OR SULFONYLUREA?	4865
<u>12</u>	RANDOM?, ? TRIAL. OR CONTROLLED, ? TRIAL. OR DOUBLE BLIND? OR SINGLE BLIND? OR CROSSOVER OR CROSS OVER	118546
<u>13</u>	12/TI OR 12/AB OR 12/CT	115893
<u>14</u>	RANDOM? AND (CONTROL? OR CLINICAL? OR PLACEBO#) AND (TRIAL OR STUDY)	172927
<u>15</u>	14/TI OR 14/AB OR 14/CT	125343
<u>16</u>	13 OR 15	172328
<u>17</u>	4 AND 16	8
<u>18</u>	7 AND 16	41
<u>19</u>	4 AND 10 AND 16	1
<u>20</u>	7 AND 10 AND 16	17
<u>21</u>	4 AND 10 AND 11 AND 16	1
<u>22</u>	7 AND 10 AND 11 AND 16	2
<u>23</u>	4 AND 7 AND 16	0

Datenbankname CCMed (Current Contents Medizin CC00)
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 22.09.2011
Zeitsegment 2000 bis 22.09.2011
Suchfilter keine Filter verwendet
Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	CC00	689965
<u>2</u>	LINAGLIPTIN?	2
<u>3</u>	BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?	0
<u>4</u>	2 OR 3	2
<u>5</u>	SITAGLIPTIN?	71
<u>6</u>	MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	0
<u>7</u>	5 OR 6	71
<u>8</u>	4	2
<u>9</u>	7	71
<u>10</u>	4 AND 7	0

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 22.09.2011
Zeitsegment 1948 bis 22.09.2011
Suchfilter keine Filter verwendet
Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	CCTR93	651035
<u>2</u>	CT D "LINAGLIPTIN"? OR LINAGLIPTIN?	10
<u>3</u>	CT D "BI 1356"? OR BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?	8
<u>4</u>	2 OR 3	11
<u>5</u>	CT D "SITAGLIPTIN"? OR SITAGLIPTIN?	58
<u>6</u>	CT D "MK-0431"? OR MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	4
<u>7</u>	5 OR 6	58
<u>8</u>	4	11
<u>9</u>	7	58
<u>10</u>	4 AND 7	0

Datenbankname Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR94)
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 22.09.2011
Zeitsegment 2002 bis 22.09.2011
Suchfilter keine Filter verwendet
Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	CDAR94	15251
<u>2</u>	CT D "LINAGLIPTIN"? OR LINAGLIPTIN?	0
<u>3</u>	CT D "BI 1356"? OR BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?	0
<u>4</u>	2 OR 3	0
<u>5</u>	CT D "SITAGLIPTIN"? OR SITAGLIPTIN?	4
<u>6</u>	CT D "MK-0431"? OR MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	0
<u>7</u>	5 OR 6	4
<u>8</u>	4	0
<u>9</u>	7	4
<u>10</u>	4 AND 7	0

Datenbankname Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93)
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 22.09.2011
Zeitsegment 1995 bis 22.09.2011
Suchfilter keine Filter verwendet
Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	CDSR93	6823
<u>2</u>	CT D "LINAGLIPTIN"? OR LINAGLIPTIN?	0
<u>3</u>	CT D "BI 1356"? OR BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?	0
<u>4</u>	2 OR 3	0
<u>5</u>	CT D "SITAGLIPTIN"? OR SITAGLIPTIN?	1
<u>6</u>	CT D "MK-0431"? OR MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	0
<u>7</u>	5 OR 6	1
<u>8</u>	4	0
<u>9</u>	7	1
<u>10</u>	4 AND 7	0

Datenbankname	DAHTA-Datenbank (DAHTA)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	22.09.2011
Zeitsegment	1998 bis 22.09.2011
Suchfilter	keine Filter verwendet
	Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	DAHTA	304
<u>2</u>	CT D "LINAGLIPTIN"? OR LINAGLIPTIN? OR LINAGLIPTIN?/UT	0
<u>3</u>	CT D "BI 1356"? OR BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?	0
<u>4</u>	2 OR 3	0
<u>5</u>	CT D "SITAGLIPTIN"? OR SITAGLIPTIN? OR SITAGLIPTIN?/UT	0
<u>6</u>	CT D "MK-0431"? OR MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	0
<u>7</u>	5 OR 6	0

Datenbankname	Derwent Drug File (DD90)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	23.09.2011
Zeitsegment	1990 bis 23.09.2011
Suchfilter	keine Filter verwendet
	Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	DD90	1039226
<u>2</u>	CT=LINAGLIPTIN? OR LINAGLIPTIN?	38
<u>3</u>	BI 1356? OR BI-1356? OR BII356?	12
<u>4</u>	2 OR 3	43
<u>5</u>	CT=SITAGLIPTIN? OR SITAGLIPTIN? OR JANUVIA	393
<u>6</u>	MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	30
<u>7</u>	5 OR 6	403
<u>8</u>	CT D METFORMIN? OR METFORMIN?	4296
<u>9</u>	DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR DIMETHYLBIGUANIDE OR DIMETHYLBIGUANIDINE?	8
<u>10</u>	8 OR 9	4301
<u>11</u>	CT D SULFONYLUREA? OR SULFONYLUREA?	1803
<u>12</u>	RANDOM?, ? TRIAL. OR CONTROLLED, ? TRIAL. OR DOUBLE BLIND? OR SINGLE BLIND?	92184
<u>13</u>	12/TI OR 12/AB OR 12/CT	92184
<u>14</u>	RANDOM? AND (CONTROL? OR CLINICAL? OR PLACEBO#) AND (TRIAL OR STUDY)	112476
<u>15</u>	14/TI OR 14/AB OR 14/CT	75024
<u>16</u>	13 OR 15	110251
<u>17</u>	4 AND 16	20
<u>18</u>	7 AND 16	118
<u>19</u>	4 AND 10 AND 16	5
<u>20</u>	7 AND 10 AND 16	68
<u>21</u>	4 AND 10 AND 11 AND 16	0
<u>22</u>	7 AND 10 AND 11 AND 16	7
<u>23</u>	4 AND 7 AND 16	3

Datenbankname	Embase Alert (EA08)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	23.09.2011
Zeitsegment	bis 23.09.2011
Suchfilter	keine Filter verwendet
	Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	EA08	106844
<u>2</u>	LINAGLIPTIN?	8
<u>3</u>	BI 1356? OR BI-1356? OR BII356?	0
<u>4</u>	2 OR 3	8
<u>5</u>	SITAGLIPTIN? OR JANUVIA	25
<u>6</u>	MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	0
<u>7</u>	5 OR 6	25
<u>8</u>	METFORMIN?	143
<u>9</u>	DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR DIMETHYLBIGUANIDE OR DIMETHYLBIGUANIDINE?	1
<u>10</u>	8 OR 9	143
<u>11</u>	SULFONYLUREA?	40
<u>12</u>	RANDOM? OR PLACEBO#	5965
<u>13</u>	CROSSOVER OR CROSS OVER	321
<u>14</u>	RANDOM? AND (CONTROL? OR CLINICAL? OR PLACEBO#) AND (TRIAL OR STUDY)	2890
<u>15</u>	12 OR 13 OR 14	6058
<u>16</u>	4 AND 15	1
<u>17</u>	7 AND 15	7
<u>18</u>	4 AND 10 AND 15	0
<u>19</u>	7 AND 10 AND 15	3
<u>20</u>	4 AND 10 AND 11 AND 15	0
<u>21</u>	7 AND 10 AND 11 AND 15	1
<u>22</u>	4 AND 7 AND 15	0

Datenbankname	Embase (EM95)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	23.09.2011
Zeitsegment	1995 bis 23.09.2011
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006 [73] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
	Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	EM95	11454891
<u>2</u>	CT=LINAGLIPTIN? OR LINAGLIPTIN?/TI OR LINAGLIPTIN?/AB	112
<u>3</u>	CT=BI 1356? OR (BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?)/TI OR (BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?)/AB	113
<u>4</u>	2 OR 3	115
<u>5</u>	CT=SITAGLIPTIN? OR SITAGLIPTIN?/TI OR SITAGLIPTIN?/AB OR JANUVIA/TI OR JANUVIA/AB	1779
<u>6</u>	CT=MK-0431? OR (MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?)/TI OR (MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?)/AB	20
<u>7</u>	5 OR 6	1781
<u>8</u>	CT D METFORMIN? OR METFORMIN? OR TE=METFORMIN?	20363
<u>9</u>	DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR TE=DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR DIMETHYLBIGUANIDE OR TE=DIMETHYLBIGUANIDE OR DIMETHYLBIGUANIDINE? OR TE=DIMETHYLBIGUANIDINE?	32
<u>10</u>	8 OR 9	20366
<u>11</u>	CT D SULFONYLUREA? OR SULFONYLUREA? OR TE=SULFONYLUREA?	26490
<u>12</u>	PLACEBO?/TI OR PLACEBO?/AB OR PLACEBO?/CT	174948
<u>13</u>	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	486565
<u>14</u>	DOUBLE BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE BLIND?/AB OR DOUBLE-BLIND?/AB	69659
<u>15</u>	12 OR 13 OR 14	592017
<u>16</u>	4 AND 15	53
<u>17</u>	7 AND 15	628
<u>18</u>	4 AND 10 AND 15	38
<u>19</u>	7 AND 10 AND 15	537
<u>20</u>	4 AND 10 AND 11 AND 15	31
<u>21</u>	7 AND 10 AND 11 AND 15	463
<u>22</u>	4 AND 7 AND 15	29

Datenbankname	HTA Datenbank (INAHTA)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	22.09.2011
Zeitsegment	2003 bis 22.09.2011
Suchfilter	keine Filter verwendet
	Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	INAHTA	10071
<u>2</u>	LINAGLIPTIN?	1
<u>3</u>	BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?	0
<u>4</u>	2 OR 3	1
<u>5</u>	SITAGLIPTIN?	2
<u>6</u>	MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	1
<u>7</u>	5 OR 6	2
<u>8</u>	4	1
<u>9</u>	7	2
<u>10</u>	4 AND 7	0

Datenbankname	International Pharmaceutical Abstracts (IA70)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	23.09.2011
Zeitsegment	1970 bis 23.09.2011
Suchfilter	keine Filter verwendet
	Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	IA70	535581
<u>2</u>	LINAGLIPTIN?	15
<u>3</u>	BI 1356? OR BI-1356? OR BII356?	10
<u>4</u>	2 OR 3	18
<u>5</u>	SITAGLIPTIN? OR JANUVIA	186
<u>6</u>	MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	10
<u>7</u>	5 OR 6	187
<u>8</u>	METFORMIN?	1623
<u>9</u>	DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR DIMETHYLBIGUANIDE OR DIMETHYLBIGUANIDINE?	6
<u>10</u>	8 OR 9	1623
<u>11</u>	SULFONYLUREA?	912
<u>12</u>	RANDOM? OR PLACEBO#	44054
<u>13</u>	CROSSOVER OR CROSS OVER	8500
<u>14</u>	RANDOM? AND (CONTROL? OR CLINICAL?) AND (TRIAL OR STUDY)	20435
<u>15</u>	12 OR 13 OR 14	46330
<u>16</u>	4 AND 15	7
<u>17</u>	7 AND 15	58
<u>18</u>	4 AND 10 AND 15	3
<u>19</u>	7 AND 10 AND 15	38
<u>20</u>	4 AND 10 AND 11 AND 15	1
<u>21</u>	7 AND 10 AND 11 AND 15	8
<u>22</u>	4 AND 7 AND 15	1

Datenbankname	Medline (ME95)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	23.09.2011
Zeitsegment	1995 bis 23.09.2011
Suchfilter	Filter für RCT nach Glanville 2006 [74] – CRD/Cochrane Highly Sensitive Search Strategy (2005 revision)
	Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	ME95	10198386
<u>2</u>	CT D "LINAGLIPTIN"? OR LINAGLIPTIN?	49
<u>3</u>	CT D "BI 1356"? OR BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356? OR TE=(BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?)	37
<u>4</u>	2 OR 3	59
<u>5</u>	CT D "SITAGLIPTIN"? OR SITAGLIPTIN? OR JANUVIA	512
<u>6</u>	CT D "MK-0431"? OR MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431? OR TE=(MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?)	18
<u>7</u>	5 OR 6	514
<u>8</u>	CT D METFORMIN? OR METFORMIN? OR TE=METFORMIN?	6696
<u>9</u>	CT D "DIMETHYLGUANYLGUANIDINE" OR DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR TE=DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR CT D "DIMETHYLBIGUANIDINE"? OR DIMETHYLBIGUANIDINE? OR TE=DIMETHYLBIGUANIDINE?	4401
<u>10</u>	8 OR 9	6696
<u>11</u>	CT D "SULFONYLUREA"? OR SULFONYLUREA? OR TE=SULFONYLUREA?	8280
<u>12</u>	DT=CLINICAL TRIAL	463051
<u>13</u>	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB OR PLACEBO#/TI OR PLACEBO#/AB OR TRIAL/TI	508549
<u>14</u>	CT D CLINICAL TRIALS AS TOPIC	155350
<u>15</u>	12 OR 13 OR 14	868737
<u>16</u>	15 AND CT=ANIMAL#	94802
<u>17</u>	15 AND CT=HUMAN#	737007
<u>18</u>	16 NOT (16 AND 17)	58603
<u>19</u>	15 NOT 18	810134
<u>20</u>	4 AND 19	32
<u>21</u>	7 AND 19	200
<u>22</u>	4 AND 10 AND 19	10
<u>23</u>	7 AND 10 AND 19	85
<u>24</u>	4 AND 10 AND 11 AND 19	1
<u>25</u>	7 AND 10 AND 11 AND 19	24
<u>26</u>	4 AND 7 AND 19	3

Datenbankname NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 22.09.2011
Zeitsegment 1995 bis 22.09.2011
Suchfilter keine Filter verwendet
Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	NHSEED	11163
<u>2</u>	CT D "LINAGLIPTIN"? OR LINAGLIPTIN?	0
<u>3</u>	CT D "BI 1356"? OR BI 1356? OR BI-1356? OR BI1356?	0
<u>4</u>	2 OR 3	0
<u>5</u>	CT D "SITAGLIPTIN"? OR SITAGLIPTIN?	1
<u>6</u>	CT D "MK-0431"? OR MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	0
<u>7</u>	5 OR 6	1
<u>8</u>	4	0
<u>9</u>	7	1

Datenbankname	SciSearch (IS95)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	23.09.2011
Zeitsegment	1995 bis 23.09.2011
Suchfilter	keine Filter verwendet
	Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 im Modul 4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	IS95	19078871
<u>2</u>	CT=LINAGLIPTIN? OR LINAGLIPTIN?	73
<u>3</u>	BI 1356? OR BI-1356? OR BII356?	47
<u>4</u>	2 OR 3	92
<u>5</u>	CT=SITAGLIPTIN? OR SITAGLIPTIN? OR JANUVIA	693
<u>6</u>	MK 0431? OR MK-0431? OR MK0431?	70
<u>7</u>	5 OR 6	716
<u>8</u>	CT D METFORMIN? OR METFORMIN?	8634
<u>9</u>	DIMETHYLGUANYLGUANIDINE? OR DIMETHYLBIGUANIDE OR DIMETHYLBIGUANIDINE?	49
<u>10</u>	8 OR 9	8652
<u>11</u>	CT D SULFONYLUREA? OR SULFONYLUREA?	6484
<u>12</u>	RANDOM?, ? TRIAL. OR CONTROLLED, ? TRIAL. OR DOUBLE BLIND? OR SINGLE BLIND?	316981
<u>13</u>	12/TI OR 12/AB OR 12/CT	150795
<u>14</u>	RANDOM? AND (CONTROL? OR CLINICAL? OR PLACEBO#) AND (TRIAL OR STUDY)	277968
<u>15</u>	14/TI OR 14/AB OR 14/CT	189283
<u>16</u>	13 OR 15	238161
<u>17</u>	4 AND 16	17
<u>18</u>	7 AND 16	99
<u>19</u>	4 AND 10 AND 16	10
<u>20</u>	7 AND 10 AND 16	61
<u>21</u>	4 AND 10 AND 11 AND 16	2
<u>22</u>	7 AND 10 AND 11 AND 16	16
<u>23</u>	4 AND 7 AND 16	3

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

Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3

Studienregister	Clinical Trials
Internetadresse	(http://clinicaltrials.gov)
Datum der Suche	16. Juni 2011
Suchstrategie	"BI 1356" OR "BI1356" OR Linagliptin
Filter	Condition: diabetes, Study type: interventional studies, Phase: II, III, IV
Treffer	27

Studienregister	Clinical Trials
Internetadresse	(http://clinicaltrials.gov)
Datum der Suche	16. Juni 2011
Suchstrategie	"MK0431" OR "MK 0431" OR Sitagliptin
Filter	Condition: diabetes, Study type: interventional studies, Phase: II, III, IV
Treffer	143

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16. Juni 2011
Suchstrategie	BI 1356 OR BI1356 OR Linagliptin
Filter	Condition: Diabetes
Treffer	15

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16. Juni 2011
Suchstrategie	MK0431 OR MK 0431 OR Sitagliptin
Treffer	209 Studien (215 Dateneinträge)
Filter	Condition: Diabetes

Studienregister	ClinicalStudyResults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	16. Juni 2011
Suchstrategie	Linagliptin
Treffer	0

Studienregister	ClinicalStudyResults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	16. Juni 2011
Suchstrategie	Sitagliptin
Treffer	7

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.

Die Ausschlussgründe ergeben sich durch die Nichterfüllung eines Einschlusskriteriums (E1 bis E7) oder die Erfüllung eines Ausschlusskriteriums (A1 bis A4). Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 tabellarisch dargestellt.

Linagliptin

E2

(keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation aufgrund von Nierenfunktionsstörung)

Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. **Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial.** DIABETES OBESITY & METABOLISM 2011; 13(N3):258-267.

E6

(Studiendauer < 16 Wochen Erhaltungsphase)

Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Graefe-Mody U, Friedrich C, Herbach K, et al. **Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes.** Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2010; 27(12):1409-1419.

Horie Y, Hayashi N, Dugi K, Takeuchi M. **Design, statistical analysis and sample size calculation of a phase IIb/III study of linagliptin versus voglibose and placebo.** Trials 2009; 10:82.

A3

(Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar; Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)

Barnett AH, Harper R, Toorawa R, Patel S, Woerle HJ. **Linagliptin monotherapy improves glycaemic control in type 2 diabetes patients for whom metformin therapy is inappropriate.** Diabetologia 53[Suppl. 1], 823. 2010.

Sitagliptin

E2

(keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation)

Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE, et al. **Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes.** Diabetes care 2006; 29(12):2632-2637.

Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. **Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes.** Diabetes, obesity & metabolism 2010; 12(3):252-261.

Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, et al. **Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Curr Med Res Opin 2011; 27(5):1049-1058.

Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Study Group. **Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes.** Diabetes care 2007; 30(8):1979-1987.

Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB, et al. **Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea.** Diabetes research and clinical practice 2009; 83(1):106-116.

Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, Okuyama K, Fujimoto G, Kato N, et al. **Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes.** Diabetes research and clinical practice 2008; 79(2):291-298.

Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H, et al. **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.** Diabetologia 2006; 49(11):2564-2571. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P, Sitagliptin S. **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.** Clinical therapeutics 2006; 28(10):1556-1568.

Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. **Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes.** International journal of clinical practice 2007; 61(1):171-180.

Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Luo E, Davies MJ, Kaufman KD, et al. **Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study.** CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION 2009; 25(3):569-583.

Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Golm G, Kaufman KD, Goldstein BJ, et al. **Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes.** Diabetes, Obesity and Metabolism 2010; 12(5):442-451.

E2

(keine relevante Kombination)

Arnolds S, Dellweg S, Clair J, Dain MP, Nauck MA, Rave K, et al. **Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study.** Diabetes care 2010; 33(7):1509-1515.

Chien M-N, Lee C-C, Chen W-C, Liu S-C, Leung C-H, Wang C-H. **Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan.** International Journal of Gerontology 2011; 5(2):103-106.

Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. **Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients.** Metabolism: clinical and experimental 2010; 59(6):887-895.

Maegawa H, Kashiwagi A, Tajima N, Kadowaki T, Nonaka K, Okamoto T, et al. **Sitagliptin added to ongoing treatment with pioglitazone study up to 52 weeks in Japanese patients with T2DM.** Diabetologia 51[Suppl. 1], 910. 2008.

Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Sisk CM, Lu K, Stein P. **Addition of Sitagliptin to pioglitazone improved glycaemic control with neutral weight effect over 24 weeks in inadequately controlled type 2 diabetes.** Diabetologia 49[Suppl. 1], 0039. 2006.

Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jervinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. **Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes.** Diabetes, obesity & metabolism 2010; 12(2):167-177.

Yoon KH, Shockey GR, Teng R, Golm GT, Thakkar PR, Meehan AG, et al. **Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of beta-cell function in patients with type 2 diabetes.** International journal of clinical practice 2011; 65(2):154-164.

E2

(keine zugelassene Dosierung)

Iwamoto Y, Tajima N, Kadowaki T, Nonaka K, Taniguchi T, Nishii M, et al. **Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial.** Diabetes, obesity & metabolism 2010; 12(7):613-622.

E2

(keine Vorbehandlung mit Metformin)

Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. **A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents.** Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13(9):841-849.

Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. **The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.** Diabetes Obes Metab 2011; 13(7):644-652.

E3

(kein Placeboarm)

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 and Metabolism 2010; 13(2):160-168.

Best JH, Rubin RR, Peyrot M, Li Y, Yan P, Malloy J, et al. **Weight-related quality of life, health utility, psychological well-being, and satisfaction with exenatide once weekly compared with sitagliptin or pioglitazone after 26 weeks of treatment.** Diabetes care 2011; 34(2):314-319.

Davies M, Pratley R, Hammer M, Thomsen AB, Cuddihy R, Davies M, et al. **Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin.** Diabetic Medicine 2011; 28(3):333-337.

Hollander P, Raslova K, Skj th TV, Rastam J, Liutkus JF, Hollander P, et al. **Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: The TRANSITION randomized controlled trial.** Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13(3):268-275.

Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin S. **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial.** Diabetes, obesity & metabolism 2007; 9(2):194-205.

Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. **One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: A randomised, parallel-group, open-label trial.** International journal of clinical practice 2011; 65(4):397-407.

Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. **Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial.** Lancet 2010; 375(9724):1447-1456.

Rigby SP, Handelsman Y, Lai YL, Abby SL, Tao B, Jones MR. **Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy.** Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2010; 16(1):53-63.

Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. **Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.** Diabetes/metabolism research and reviews 2010; 26(7):540-549.

Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Sitagliptin S. **Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study.** International journal of clinical practice 64[5], 562-576. 2010.

Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang HW, et al. **Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide.** Diabetes Res Clin Pract 2011; 93(No. 1):E15-E17.

E5

(keine RCT)

Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, et al. **Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: Looking beyond glycaemic control.** Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13(4):302-312.

Chwieduk CM, Chwieduk CM. **Sitagliptin/metformin fixed-dose combination: In patients with type 2 diabetes mellitus.** Drugs 2011; 71(3):349-361.

Edwards KL, Alvarez C, Irons BK, Fields J. **Third-line agent selection for patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled with sulfonylureas and metformin.** Pharmacotherapy 28[No. 4], 506-521. 2008.

Giannoukakis N. **Drug evaluation: BIM-51077, a dipeptidyl peptidase-IV-resistant glucagon-like peptide-1 analog.** Curr Opin Invest Drugs 8[No. 10], 842-848. 2007.

Kusterer K, Rumann H-J, Voss B, Bestehorn K, Voss B, Kusterer K, et al. **Behandlung des typ-2-diabetes mit sitagliptin - Eine nichtinterventionelle studie Treatment of type2 diabetes with sitagliptin - A noninterventional study.** Diabetologie und Stoffwechsel 2010; 5(4):242-250.

Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Pratley RE, Nauck M, Bailey T. **Erratum: Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic**

control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial (Lancet (2010) 375 (1447-1456)). The Lancet 2010; 376(9737):234.

Xu L, Williams-Herman DE. **Initial combination therapy with sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin leads to marked improvement in beta cell function in patients with type 2 diabetes.** Diabetologia 50[Suppl. 1], 884. 2007.

E6

(Studiendauer < 16 Wochen Erhaltungsphase)

Aaboe K, Knop FK, Vilsboll T, Deacon CF, Holst JJ, Madsbad S, et al. **Twelve weeks treatment with the DPP-4 inhibitor, sitagliptin, prevents degradation of peptide YY and improves glucose and non-glucose induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus.** Diabetes, obesity & metabolism 2010; 12(4):323-333.

Brazg R, Xu L, Dalla Man C, Cobelli C, Thomas K, Stein PP. **Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes.** Diabetes, obesity & metabolism 2007; 9(2):186-193.

Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown NJ. **Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans.** Hypertension 2010; 56(4):728-733.

Stafford S, Elahi D, Meneilly GS. **Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus.** Journal of the American Geriatrics Society 2011; 59(6):1148-1149.

A3

(Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar)

Musch A, Musch A. **Diabetes mellitus typ 2: Kombination mit sitagliptin bei mäßig schwerer Erkrankung Diabetes mellitus type 2: Combination with sitagliptin in moderately severe disease.** Krankenhauspharmazie 2008; 29(10):461-464.

Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, Okuyama K, Fujimoto G, Hayashi N, et al. **Twelve-week efficacy and tolerability of sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes.** Diabetologia 49[Suppl. 1], 0038. 2006.

Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Meehan AG, Williams-Herman D, et al. **Efficacy and safety of sitagliptin over 18 weeks in patients with type 2 diabetes.** Diabetologia 49[Suppl. 1], 0794. 2006.

Salsali A, Pratley RE, Salsali A, Pratley RE. **Does addition of sitagliptin to metformin monotherapy improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus?** Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism 2007; 3(6):450-451.

A4

(Gepoolte Analyse)

Alba M, Swern AS, Langdon RB, Willianis-Herinan D. **In patients with type 2 diabetes, sitagliptin added to metformin effectively lowers HbA(1c) regardless of patient age, gender, body mass index, or baseline measures of beta cell function.** Diabetologia 51[Suppl. 1], 909. 2008.

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 4-129 (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						
Nicht zu-treffend	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zu-treffend	-	-	-	-	-	-
<p>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.</p>						

Tabelle 4-130 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien – für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Sitagliptin						
Placebokontrolliert						
NCT00766441	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/show/NCT00766441]	Nein
NCT00958269	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/show/NCT00958269]	Nein
MK-0431-118	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/show/NCT00832624], [Ergebnis: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00832624]	Nein
NCT00998686	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/show/NCT00998686]	Nein
NCT01089790	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/show/NCT01089790]	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Da Sitagliptin kein Produkt von Boehringer Ingelheim ist und daher die Zulassungs- und Studienunterlagen von Merck Sharp & Dohme Corp. nicht vorliegen, wurde die Spalte mit „nein“ ausgefüllt.</p>						

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 4-131 (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])
Linagliptin						
1218.36	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00954447?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=22]	Nein
1218.56	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01342484?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=4]	Nein
1218.61	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00996658?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=27]	Nein
1218.63	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01084005?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=21]	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])
1218.64	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01087502?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=23]	Nein
1218.65	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01215097?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=19]	Nein
1218.66	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01214239?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=26]	Nein
1218.74	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01243424?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=20]	Nein
1218.75	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01194830?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=3]	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])
1218.78	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T01204294?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=25]	Nein
1264.3	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T01183013?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linaglipti&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=9]	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.

Tabelle 4-132 (Anhang): Studienpool, laufende Studien – für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Sitagliptin						
JPRN-UMIN00005471	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005471]	Nein
JPRN-UMIN00005517	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005517	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01099618	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099618?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=1	Nein
JPRN-UMIN00005460	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00005460	Nein
NCT01100125	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100125?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=2	Nein
NCT01140438	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01140438?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=3	Nein
JPRN-UMIN00005376	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00005376	Nein
NCT00660075	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660075?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=4	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
JPRN-UMIN00005253	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005253	Nein
NCT01155284	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01155284?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=5	Nein
JPRN-UMIN00005337	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005337	Nein
NCT01195090	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01195090?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=6	Nein
JPRN-UMIN00005327	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005327	Nein
NCT01338870	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01338870?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=7	Nein
JPRN-UMIN00005283	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005283	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01334229	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01334229?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=8	Nein
JPRN-UMIN00005178	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00005178	Nein
NCT01336738	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336738?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=9	Nein
JPRN-UMIN00005076	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00005076	Nein
NCT01189890	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=10	Nein
NCT01177384	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177384?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=11	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
JPRN-UMIN00004970	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004970	Nein
NCT01336322	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336322?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=12	Nein
NCT00411411	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411411?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=13	Nein
JPRN-UMIN00004916	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004916	Nein
NCT01289990	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01289990?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=14	Nein
JPRN-UMIN00004834	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004834	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01096277	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01096277?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=15	Nein
NCT00993187	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01272583	Nein
NCT01272583	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00993187?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=16	Nein
JPRN-UMIN00004744	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00004744	Nein
NCT01337440	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01337440?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=17	Nein
JPRN-UMIN00004716	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00004716	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01341717	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01341717?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=18	Nein
NCT00964184	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01260246	Nein
NCT01260246	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00964184?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=20	Nein
JPRN-UMIN00004657	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004657	Nein
NCT00901979	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00901979?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=21	Nein
JPRN-UMIN00004645	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004645	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT00627744	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00627744?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=22	Nein
JPRN-UMIN00003989	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003989	Nein
NCT01177813	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177813?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=23	Nein
JPRN-UMIN00004490	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004490	Nein
NCT00851903	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00851903?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=24	Nein
CTRI/2010/091/002824	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002824	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01296412	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01296412?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=25	Nein
JPRN-UMIN00004236	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00004236	Nein
NCT00790205	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790205?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=26	Nein
NCT01076088	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076088?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=27	Nein
NCT00451113	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451113?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=28	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT00885638	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00885638?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=29	Nein
NCT00699322	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699322?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=30	Nein
JPRN-UMIN00004047	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004047	Nein
NCT00969566	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00969566?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=31	Nein
NCT01193296	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193296?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=32	Nein
CTRI/2010/091/000528	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000528	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT00683735	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00683735?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=33	Nein
JPRN-UMIN00003693	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003693	Nein
NCT00684528	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00684528?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=34	Nein
NCT00939939	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00939939?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=35	Nein
NCT00967798	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967798?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=36	Nein
JPRN-UMIN00003584	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003584	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01257464	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01257464?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=37	Nein
JPRN-UMIN00003563	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003563	Nein
NCT01269996	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01269996?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=38	Nein
JPRN-UMIN00003503	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003503	Nein
NCT00740363	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00740363?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=39	Nein
JPRN-UMIN00003479	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003479	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT00853944	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00853944?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&recr=Open&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=40	Nein
NCT01106677	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106677	Nein
NCT01092663	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01092663	Nein
JPRN-JMA-IIA00036	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00036	Nein
JPRN-UMIN00003170	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00003170	Nein
JPRN-UMIN00002978	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00002978	Nein
NCT01073826	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01073826	Nein
NCT00960453	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00960453	Nein
NCT00885638	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00885638	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CTRI/2009/091/000134	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000134	Nein
NCT00813228	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00813228	Nein
NCT00775684	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00775684	Nein
NCT00768651	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00768651	Nein
NCT00747383	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00747383	Nein
NCT00721552	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00721552	Nein
NCT00696982	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00696982	Nein
NCT00673894	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00673894	Nein
NCT00659711	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00659711	Nein
JPRN-UMIN00005498	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00005498	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
JPRN-UMIN00005499	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005499	Nein
JPRN-UMIN00005415	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005415	Nein
NCT01340768	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01340768	Nein
JPRN-UMIN00004955	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004955	Nein
JPRN-UMIN00004791	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004791	Nein
ACTRN12610000602022	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12610000602022	Nein
NCT01169090	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01169090	Nein
NCT01137812	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01137812	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01159847	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01159847	Nein
NCT01098539	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098539	Nein
NCT01093651	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01093651	Nein
NCT01081834	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01081834	Nein
NCT01076075	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01076075	Nein
JPRN-UMIN00003057	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00003057	Nein
NCT01038648	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01038648	Nein
NCT00936663	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00936663	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT008 70194	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00870194	Nein
NCT008 60288	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00860288	Nein
NCT008 55166	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00855166	Nein
NCT008 38903	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00838903	Nein
NCT008 20573	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00820573	Nein
NCT007 80715	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00780715	Nein
NCT007 70081	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00770081	Nein
NCT007 54988	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00754988	Nein
NCT007 51114	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00751114	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels ^d (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ACTRN 1260800 0433303	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12608000433303	Nein
NCT007 34474	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00734474	Nein
NCT007 32121	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00732121	Nein
NCT006 37273	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00637273	Nein
NCT005 51590	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00551590	Nein
NCT005 01657	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00501657	Nein
NCT004 66518	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00466518	Nein
NCT004 20511	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00420511	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.

d: Da Sitagliptin kein Produkt von Boehringer Ingelheim ist und daher die Zulassungs- und Studienunterlagen von Merck Sharp & Dohme Corp. nicht vorliegen, wurde die Spalte mit „nein“ ausgefüllt.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-133 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-133 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.50

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin (5mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo über 18 Wochen an Patienten mit ungenügender Blutzuckerkontrolle zu testen, die Metformin nicht vertragen bzw. bei denen eine Kontraindikation vorliegt. Zusätzlich sollte in einer sich anschließenden 34-wöchigen Langzeitbehandlung die Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid (1, 2, 3 oder 4mg einmal täglich) betrachtet werden.</p> <p>Um die Überlegenheit von Linagliptin im Vergleich zu Placebo zu beweisen, wurde ein 2-seitiger Test mit $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Die Nullhypothese lautete:</p> <p>Durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 18-wöchiger Behandlung mit Linagliptin \geq durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 18-wöchiger Behandlung mit Placebo.</p> <p>Nachfolgend wird nur die relevante Studienphase (ersten 18 Wochen; Linagliptin vs. Placebo) beschrieben.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrischer, multinationaler, randomisierter, doppelblinder, Placebo-kontrollierter Parallelgruppenvergleich, gefolgt von einem doppelblinden, aktiv-kontrollierten Parallelgruppenvergleich.</p> <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden den beiden Armen in einem Verhältnis 2:1 (Linagliptin vs. Placebo) zugeteilt. Die mit Placebo behandelten Patienten wurden im Anschluss an die Placebo-kontrollierte Studienphase auf Glimepirid umgestellt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Eine globale Änderung des Protokolls und 2 lokale Änderungen:</p> <p><u>globale Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Rat des FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (1/2 Juli 2008), wurden Schlaganfall, TIA, und der kardiovaskuläre Tod als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Um die Differenzierung zwischen prähepatischer und hepatischer Hyperbilirubinämie zu ermöglichen, wurde die direkte Bestimmung von Bilirubin in das Studienprotokoll aufgenommen. • Darüber hinaus wurden formale Änderungen des Dokuments vorgenommen. <p><u>lokale Änderungen:</u></p> <p>Kanada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herabsetzung des maximal zugelassenen HbA1c-Werts bei Studienaufnahme auf 9% • tägliche häusliche Blutzuckerkontrolle in allen Studienphasen • zusätzliche Anweisungen für Patienten, die in häuslicher Blutzuckerkontrolle wiederholt definierte Grenzwerte überschreiten <p>Ukraine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herabsetzung des maximal zugelassenen Blutzuckerwertes auf 324 mg/dL (18 mmol/L)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten mit diagnostizierter DM2 (Diabetes Mellitus Typ 2), die entweder behandlungsnaiv sind (entweder Patienten, die nie behandelt worden waren, oder mindestens eine 10-wöchige Auswaschphase hinter sich haben) oder vorher mit genau einem Antidiabetikum behandelt wurden. Die Antidiabetes-Therapie musste 10 Wochen vor der informierten Einwilligung unverändert gewesen sein DM2-Diagnose wurde vor der informierten Einwilligung gestellt. Eine unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Visite 1a vorliegen, die in Einklang mit der guten klinischen Praxis (GCP) und Gesetzgebung in den Ländern der Studiendurchführung ist. • HbA1c beim Screening (Arztbesuch 1a): <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Patienten, die eine Auswaschphase benötigen: HbA1c $\geq 6,5$ und $\leq 9,0\%$ ○ Für Patienten ohne benötigte Auswaschphase: HbA1c $\geq 7,0$ und $\leq 10,0\%$ (HbA1c $\geq 7,0$ und $\leq 9,0\%$ in Kanada [CTP amendment no. 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Canada), vom 23. Juni 2008])</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c bei Beginn des Run-in (Arztbesuch 2): HbA1c $\geq 7,0$ und $\leq 10,0\%$ (HbA1c ≥ 7.0 und $\leq 9,0\%$ in Kanada [CTP amendment no. 1 (Canada), vom 23. Juni 2008]) • Alter beim Screening (Arztbesuch 1a) 18-80 Jahre (einschließlich) • Body Mass index (BMI) beim Screening (Arztbesuch 1a) ≤ 40 kg/m² • Patienten, die ungeeignet für eine Metformin-Therapie sind, aufgrund von Kontraindikationen gemäß Fachinformation, wie z.B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenerkrankung oder – Nierenfunktionseinschränkung (gemäß der lokalen Fachinformationen) ○ Dehydration nach Urteil des Untersuchers ○ Instabile oder akute kongestive Herzinsuffizienz ○ Akute oder chronische Stoffwechselazidose ○ Hereditäre Galaktoseintoleranz • Patienten, die ungeeignet für eine Metformin-Therapie sind, aufgrund von nicht vertretbarer Metformin-induzierten Nebenwirkungen, wie z.B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Übelkeit und Erbrechen ○ Diarrhöe ○ Blähungen ○ Schweres abdominales Unbehagen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung • Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, GLP-1 Analoga, Insulin oder Appetitzüglern/AntiAdipositas-Medikamenten (z.B. Sibutramin, Rimonabant, Orlistat) innerhalb der letzten drei Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung • Leberfunktionseinschränkung, basierend auf Serum-Werten von Alanin-Aminotransferase (ALT), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT), Aspartat-Aminotransferase (AST),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Serum-Glutamat-Oxalacetaat-Transaminase (SGOT)) oder Alkalischer Phosphatase (ALP), die dem dreifachen der normalen Obergrenze entsprechen, ausgehend von Arztbesuch 1a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Nierenfunktionseinschränkung (geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≤ 30 mL/min, berechnet mittels Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel, wie in Arztbesuch 1a ermittelt) • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie auf die untersuchten Produkte ihre Bestandteile, Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder andere Bestandteile der Tablette. • Behandlung mit systemischen Steroiden zur Zeit der informierten Einwilligung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung • Hereditäre Galaktose-Intoleranz • Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation ≤ 1 Jahr vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung), die gestillt haben, schwanger oder gebärfähig waren, aber keine adäquate empfängnisverhütenden Methoden angewandt haben oder nicht vorhatten diese Methode während der Studie fortzusetzen oder nicht einwilligten an regelmäßigen Schwangerschaftstests teilzunehmen. Adäquate Methoden der Empfängnisverhütung waren transdermale Pflaster, intrauterine Systeme, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Enthaltsamkeit und vasektomierte Partner. • Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten drei Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung, der die Studienteilnahme beeinflusst hätte, oder Drogenmissbrauch • Teilnahme an einer anderen Studie mit einem zu erforschenden Medikament innerhalb der letzten zwei Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung • Patienten, die den Protokollvoraussetzungen für die Dauer der Studie nicht zustimmen konnten oder wollten oder vom Untersucher bezüglich der Voraussetzungen für eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachuntersuchung (Follow-Up) und/oder Compliance bei der Einnahme als unzuverlässig eingestuft worden waren, Patienten mit wegen Begleiterkrankungen geringerer Lebenserwartung als der erwarteten Studiendauer oder Patienten mit anderen Umständen, die nach Meinung des Untersuchers die sichere Teilnahme an der Studie beeinträchtigt hätten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie an 53 Studienorten in 7 Ländern (Kanada, Mexiko, Philippinen, Rumänien, Russland, Ukraine und USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Beide Patientengruppen haben 1-mal täglich eine Tablette oral erhalten, wobei die Placebo-Tablette äußerlich mit der Linagliptin-Tablette identisch war. Linagliptin enthielt 5 mg des Wirkstoffes. Weitere Antidiabetika waren während der Studiendauer (mit Ausnahme einer ggf. notwendigen Rescue-Medikation in Form von Pioglitazon oder Insulin) nicht erlaubt. Nach Beendigung der ersten (18-wöchigen) Studienphase wurden die mit Placebo behandelten Patienten auf Glimperid umgestellt. Da diese Tabletten äußerlich nicht identisch zu Linagliptin-Tabletten waren, wurde eine zweite, von Glimperid nicht zu unterscheidende Placebo-Tablette verwendet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c-Veränderung von Baseline zu Woche 18 <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen eines HbA1c unter Behandlung von <7,0% nach 18 Wochen Behandlung • Senkung des HbA1c um mindestens 0,5% nach 18 Wochen Behandlung • Erreichen eines HbA1c unter Behandlung von <6,5% nach 18 Wochen Behandlung • HbA1c-Reduktion im Studienverlauf • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) von Baseline zu Woche 18 • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) im Studienverlauf <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebrauch von Rescue-Medikation nach 18 Wochen Behandlung • Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 18

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Hüftumfangs von Baseline zu Woche 18 • Veränderung von Lipidparametern (inkl. Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride) von Baseline zu Woche 18 • EQ-5D, HCRU Fragebögen bei Baseline und 6, 12 und 18 Wochen Behandlung <p>Verträglichkeit/Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Intensität von unerwünschten Ereignissen (UEs) • Behandlungsabbrüche wegen UEs • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender Befunde bei der körperlichen Untersuchung (als UE dokumentiert) • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Puls) gegenüber Baseline • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender Befunde im EKG (als UE dokumentiert) • Veränderung des Kreatininwertes von Baseline zu Woche 18 • Laborwertveränderungen (außer Kreatinin) von Baseline zu Woche 18 <p>Blutproben wurden zu Beginn der Washout-Phase, während der Run-In-Phase und alle 6 Wochen während des Behandlungszeitraums im Rahmen des Arztbesuchs vor dem Frühstück und auch vor der Einnahme der Medikation erhoben.</p> <p>Die Blutprobe wurde vom Arzt entnommen und durch ein Zentrallabor ausgewertet.</p> <p>Bei Screening zu Beginn und Ende der Placebo-kontrollierten Behandlungsphase erfolgte eine körperliche Untersuchung; zu diesen Zeitpunkten wurde auch ein EKG aufgezeichnet. Vitalzeichen wurden zusätzlich während der Placebo-run-in-Phase, alle 6 Wochen während der randomisierten Behandlungsphase erhoben.</p> <p>Gewichtsbestimmungen und Messung des Hüftumfangs wurden zu Beginn der Washout-Phase, zum Zeitpunkt der Randomisierung (nur Gewicht) und nach 18 Wochen Behandlung während den Arztbesuchen gemessen.</p> <p>Lebensqualität (EQ-5D, 5 Dimensionen der Gesundheit und EQ-VAS; Selbsterhebung durch den Patienten) und Health Care Resource Utilization wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach 6, 12 und 18 Wochen Behandlung während der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Arztbesuche gesammelt.</p> <p>UEs: Alle während der klinischen Studie aufgetretenen UEs einschließlich Hypoglykämien wurden ausführlich dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte zu den einzelnen Studienvisiten, bezog sich jedoch auf den gesamten Studienzeitraum. Die Definition von hypoglykämischen Episoden und signifikanten UEs sowie deren Dokumentation ist im Studienprotokoll ausführlich beschrieben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Auf Rat des FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (1/2 Juli 2008), wurden Schlaganfall, TIA, und der kardiovaskuläre Tod als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf Studienergebnissen von Aschner et al. (2006) kann eine mediane SD von 1,25% (1,14% - 1,37%) für die Veränderung des HbA1c-Wertes angenommen werden. Rechnet man mit einer 0,7%-igen Veränderung bei einem 2-seitigen Test mit $\alpha = 0,05$, einem Verhältnis von 2:1 (Linagliptin:Placebo) und einer Power von 97%, werden insgesamt 213 Patienten benötigt.</p> <p>Um Ausfälle während der Studie kompensieren zu können, wurde die Patientenzahl mit einem 5%-igen Aufschlag ermittelt:</p> <p>225 Patienten (150 Linagliptin, 75 Placebo).</p> <p>[Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Saitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 29 (12): 2632-2637 (2006)]</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Der primäre Endpunkt der Studie (Veränderung des HbA1c nach 18 Wochen Behandlung) wurde in Form einer Interimsanalyse ausgewertet. Diese Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die erste 18-wöchige Behandlungsphase beendet hatte. Sekundäre, sowie sonstige Endpunkte zur Sicherheit wurden ebenfalls ausgewertet und in einem Studienbericht dargestellt. Ein Studienabbruch aufgrund dieser Interimsanalyse war nicht vorgesehen. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vollständigen Studienergebnisse inklusive der zweiten Behandlungsphase (Umstellung der Placebopatienten auf Glimепирid) wurden nach Beendigung der gesamten klinischen Studie in einem weiteren, finalen Report dargestellt.</p> <p>Unabhängig von den Ergebnissen der Interimanalyse gelten folgende allgemeine Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue toxikologische Erkenntnisse oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis umkehren • Zeitplan nicht eingehalten (z.B. Rekrutierungszeit doppelt so lang wie geplant)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Mit Hilfe des eines interaktiven Sprachdialogsystems (interactive voice response system, IVRS) wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im ISF sind detailliertere Informationen dazu dargestellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c Wertes zu Beginn der Run-In-Phase (<8.5% versus ≥8.5%), der Anzahl der vorherigen Antidiabetika (keine, Monotherapie) und Gründe für die Metfomin-Unverträglichkeit (gastrointestinale Nebenwirkungen bei Vorbehandlung mit Metformin, Kreatininerhöhung)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.
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?	Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. Das Medikationsset entsprechend der der zugeteilten Medikationsnummer wurde dem Patienten gegeben. Das Prüfzentrum nahm die Probanden in die Studie auf.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>Die Run-In Phase wurde offen durchgeführt.</p> <p>Die randomisierte Phase erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde.</p> <p>Arzt und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten (die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen war geheim (siehe Items 9 und 10) und die Studienmedikation war verblindet und äußerlich identisch).</p> <p>Laborwerte wurden in drei Zentral-Laboren ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber dem oben Gesagten.</p> <p>Die Zielgrößen wurden von Arzt, Patient oder Labor erhoben, die verblindet waren.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Die Patienten erhielten einmal täglich eine Tablette (5 mg Linagliptin oder Placebo). Beide Studienmedikationen waren äußerlich identisch.</p> <p>Weitere Antidiabetika waren während der Studiendauer (mit Ausnahme einer ggf. notwendigen Rescue-Medikation) nicht erlaubt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für den primären Zielparameter HbA1c wurde eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung von Behandlungsgruppe, Baseline-HbA1c, vorherige Behandlung mit oralen Anti-Diabetika und Grund für Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt. Die ANCOVA erfolgte am full analysis set (FAS), das alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein HbA1c-Wert zu Baseline und während der Behandlung vorlag. Fehlende Werte wurden durch Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes (LOCF) ersetzt.</p> <p>Um Confounding der Rescue-Medikation auf Efficacy-Ergebnisse zu vermeiden wurden die letzten Werte vor Wechsel in die Rescue Therapie fortgeschrieben.</p> <p>Anschließend wurden Sensitivitätsanalysen für den HbA1c Wert durchgeführt (z.B. mit dem PPS (per protocol set) und den FAS completers; mit MMRM (mixed model for repeated measures). Zusätzlich wurden Responderanalysen für den HbA1c</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt.</p> <p>Für den Plasma-Glukosewert (nüchtern) wurde eine vergleichbare Kovarianzanalyse wie für den HbA1c durchgeführt.</p> <p>Für die Gewichtsveränderung und für bestimmte weitere Endpunkte wurden die Observerd Cases (OC) ausgewertet.</p> <p>Die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am treated set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden für die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit nicht angerechnet.</p> <p>Für die Auswertung der Daten wurden in der Regel deskriptive Statistiken berechnet. Für Hypoglykämien wurden auch logistische Regression und Kaplan-Meier Analyse durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Veränderung des HbA1c-Wertes wurden im Rahmen der Auswertung nach 18 Wochen folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: Nach Alter, Rasse, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Baseline HbA1c, Anzahl vorheriger Antidiabetika und den Gründen für die Metformin-Unverträglichkeit.</p> <p>Für das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse wurde im Rahmen der Auswertung nach 18 Wochen eine Subgruppen-Analyse nach Alter durchgeführt.</p> <p>Weitere adjustierte Analysen als unter Item 12a beschrieben wurden nicht durchgeführt.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linagliptin: 151 ○ Placebo: 76 <p>b) Treated Set</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linagliptin: 151 ○ Placebo: 76 <p>c) Full analysis set</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linagliptin: 147 ○ Placebo: 73
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Aufgrund von fehlenden HbA1c-Messwerten während der Behandlung wurden 7 Patienten (4 Linagliptin, 3 Placebo) aus dem FAS ausgeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14 (Linagliptin) bzw. 12 (Placebo) Patienten haben die Therapie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (n = 1 bzw. 0) • Fehlende Wirkung (n = 2 bzw. 1) • Protokollverletzung (n = 1 bzw. 2) • Patient kam nicht wieder (Lost to follow up; n = 4 bzw. 2) • Weitere Medikamenteneinnahme abgelehnt (n = 5 bzw. 5) • Andere Gründe (n = 1 bzw. 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die gesamte Studie dauerte von Juni 2008 bis August 2010, die Placebo-kontrollierte Studienphase dauerte bis Dezember 2009.</p> <p>Nach der 2. Studienphase (die bis zur Woche 52 ging) folgte eine 1wöchige Follow-Up Phase.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Dies sind die Ergebnisse der Interims-Analyse. Der vollständige Report wurde nach Abschluss der Studie erstellt. Die Studie wurde wie geplant nach einer individuellen Studiendauer von insgesamt 1 Jahr beendet.</p>
a: nach CONSORT 2010.		

Quelle: CSR 1218.50

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Quelle: CSR 1218.50

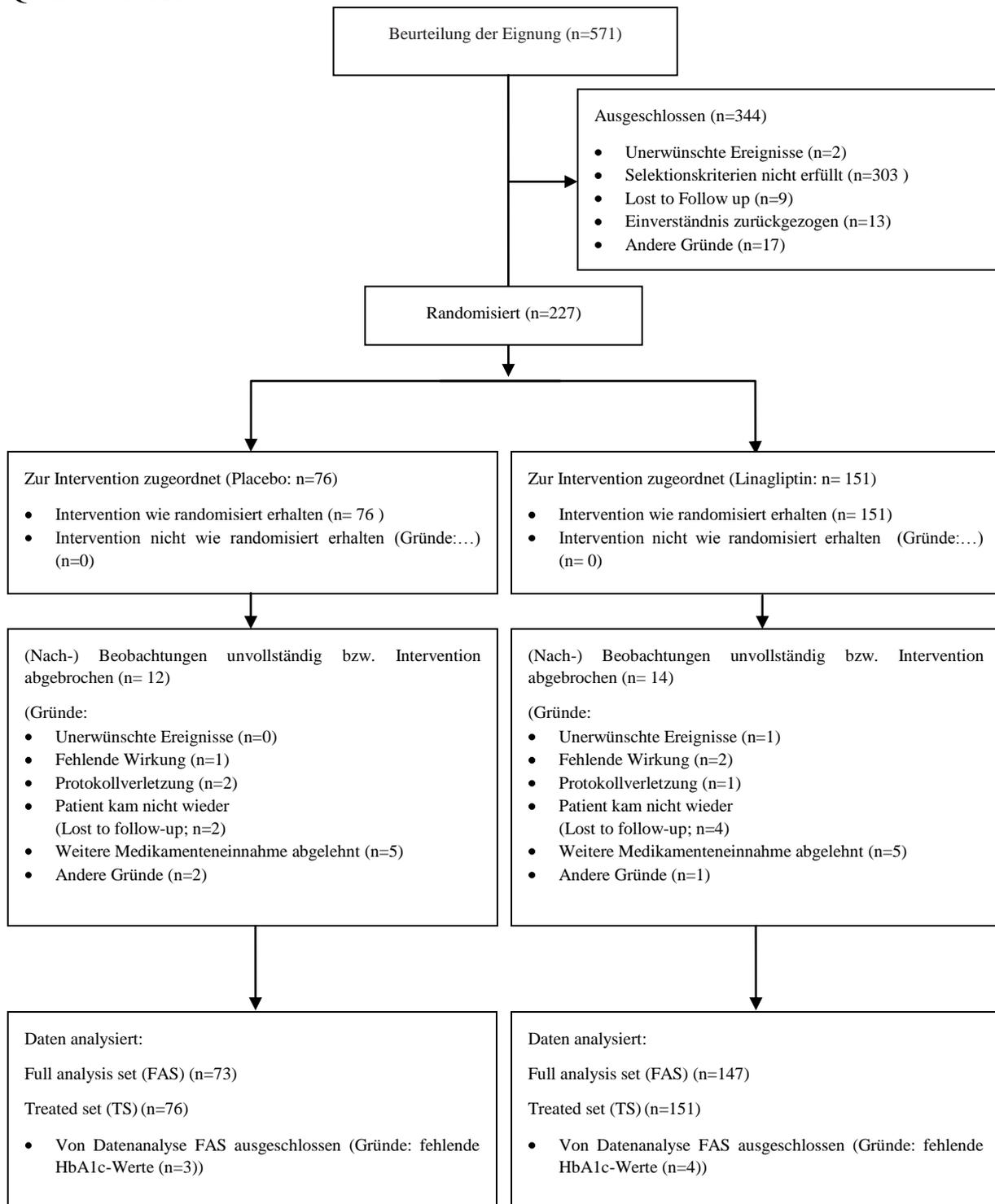


Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.17

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin (5 mg einmal täglich) versus Placebo bei zusätzlicher Gabe zu einer bestehenden Metformin-Therapie. Es sollte Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Um die Überlegenheit von Linagliptin im Vergleich zu Placebo zu beweisen, wurde ein 2-seitiger Test mit $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Die Nullhypothese lautete: Durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 24-wöchiger Behandlung mit Linagliptin \geq durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 24-wöchiger Behandlung mit Placebo.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden den beiden Armen in einem Verhältnis 3:1 (Linagliptin vs. Placebo) zugeteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	3 globale Änderungen wurden vorgenommen. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen: <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers zur Erhöhung der Patientensicherheit • Präzisierung der Kriterien für die Gabe einer Rescue-Therapie zur Erhöhung der Patientensicherheit • Definition zusätzlicher sicherheitsrelevanter Endpunkte, um diese Endpunkte genauer spezifizieren zu können. • Aktualisierung der Definition der Hypoglykämie entsprechend den aktuellen Guidelines der FDA und EMA. • Definition pathologischer Lebertests, Hypersensitivitätsreaktionen und die Niere betreffende Ereigniss als bedeutsame unerwünschte Ereignisse (events of interest) entsprechend einer Forderung der FDA.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auf Rat des FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (1/2 Juli 2008), wurden Schlaganfall, TIA, und der kardiovaskuläre Tod als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen. <p>Daneben wurden 2 lokale Änderungen am Protokoll durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Indien wurden die Prozesse verändert, um Analphabeten auch in die Studie mit einschließen zu können (u.a. im Hinblick auf das Ausfüllen des EQ-5D Fragebogens) • In Tschechien wurden die Einschlusskriterien geändert. Diese wurden auf Typ II Diabetes mellitus Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung beschränkt, die eine Monotherapie erhalten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus, die zuvor mit Metformin und nicht mehr als einem anderen oralen Antidiabetika behandelt wurden. Eine stabile Metformindosis von ≥ 1500 mg/Tag war vor Randomisation erforderlich. Patienten mit weniger als 1500 mg Metformin pro Tag konnten eingeschlossen werden, wenn dies die maximal verträgliche Dosis war und vom Prüfer dokumentiert wurde, auch in diesem Fall musste die Dosis für 12 Wochen vor stabil gewesen sein. • Typ 2 Diabetes Mellitus Diagnose wurde vor der informierten Einwilligung gestellt. Eine unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Visite 1a vorliegen, die in Einklang mit der guten klinischen Praxis (GCP) und Gesetzgebung in den Ländern der Studiendurchführung ist. • HbA1c bei Screening: <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten mit Washout-Phase nach vorangegangener Medikation: HbA1c $\geq 6,5$ bis $\leq 9,0\%$ - Bei Patienten ohne Washout-Phase: HbA1c $\geq 7,0$ bis $\leq 10,0\%$ • Bei Beginn der Placebo-run-in-Phase HbA1c $\geq 7,0$ bis $\leq 10,0\%$ • Alter bei Screening ≥ 18 und ≤ 80 Jahre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>BMI (Body Mass Index) $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ bei Screening</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt, Schlaganfall oder TIA in den letzten 6 Monaten • Eingeschränkte Leberfunktion (Serumspiegel von ALT (SGPT), AST (SGOT) oder alkalischer Phosphatase > 3 x oberer Normwert (upper limit of normal, ULN)) • Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber der Prüfsubstanz oder einem der sonstigen Inhaltsstoffe der Prüfmedikation oder Metformin oder Placebo • Behandlung mit Rosiglitazon oder Pioglitazon in den letzten 3 Monaten • Behandlung mit einem injizierbaren GLP-1-analogen (z.B.. Exenatid) oder Insulin in den letzten 3 Monaten • Behandlung mit gewichtsreduzierenden Medikamenten (z.B. Sibutramin, Orlistat, Rimonabant) in den letzten 3 Monaten • Alkoholabusus mit in den letzten 3 Monaten, sofern er mit der Studienbehandlung interferieren könnte, oder Drogenabusus • Schwangere oder stillende Frauen oder gebärfähige Frauen, die keine adäquate empfängnisverhütenden Methoden angewandten oder nicht vorhatten, diese während der Studie fortzusetzen oder nicht einwilligten, an regelmäßigen Schwangerschaftstests teilzunehmen. Adäquate Methoden der Empfängnisverhütung waren transdermale Pflaster, intrauterine Systeme, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Enthaltsamkeit und vasktomierte Partner. • Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Dosisveränderung von Schilddrüsenhormonen in den letzten 6 Wochen • Nierenversagen oder eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl) • Dehydration • Instabile oder akute Herzinsuffizienz • Akute oder chronische metabolische Azidose

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hereditäre Galaktoseintoleranz • Teilnahme an einer anderen Studie mit einem zu erforschenden Medikament innerhalb der letzten zwei Monate vor dem Zeitpunkt der Einwilligung in die Studienteilnahme
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	82 Studienzentren in 10 Ländern aus Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Linagliptin - 1 Tablette zu 5 mg einmal täglich in Kombination mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (oral)</p> <p>Gruppe 2: Placebo – 1 Tablette einmal täglich in Kombination mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (oral). Die Placebo-Tabletten waren äußerlich mit den Linagliptin-Tabletten identisch.</p> <p>4 Wochen Washout-Phase plus 2 Wochen offene Placebo-Run-in-Phase bei Vorbehandlung mit Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum; 2 Wochen offene Placebo-run-in-Phase bei Patienten mit Monotherapie mit Metformin.</p> <p>24 Wochen doppelblinde Behandlungsphase.</p> <p>1 Woche follow-up nach Beendigung der Studienbehandlung.</p> <p>Die Metformindosis war in allen Studienphasen unverändert.</p> <p>Rescue-Medikation: Glimepirid.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c-Veränderung von Baseline zu Woche 24 <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen eines HbA1c unter Behandlung von $<7,0\%$ • Senkung des HbA1c um mindestens 0,5% nach 24 Wochen Behandlung • HbA1c-Reduktion im Studienverlauf • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) von Baseline zu Woche 24 • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) im Studienverlauf • Meal Tolerance Test (MTT): 2-Stunden-Wert postprandial für Glukose bei Baseline, nach 24-wöchiger Behandlung und Veränderung von Baseline zu Woche 24 • Erreichen eines HbA1c unter Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von <6,5%</p> <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebrauch von Rescue-Medikation nach 24 Wochen Behandlung • HOMA Index für Insulinresistenz/Insulinsekretion (Baseline und Woche 24) • Disposition Index (abgeleitet von den Indices für Insulinsensitivität und Beta-Zell-Funktion (Baseline und Woche 24) • Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 24 • Veränderung des Hüftumfangs von Baseline zu Woche 24 • Veränderung von Lipidparametern (inkl. Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride) von Baseline zu Woche 24 • EQ-5D, HCRU und DTSQ Fragebögen bei Baseline und nach 6, 12, und 24 Wochen <p>Meal Tolerance Test (MTT): AUC der Glukosekonzentration, Insulin AUC, C-Peptid AUC und Insulin-AUC/Glukose-AUC-Verhältnis bei Baseline, nach 24 Wochen und Veränderung von Baseline zu Woche 24</p> <p>Verträglichkeit/Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Intensität von UE • Behandlungsabbrüche wegen UE • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender Befunde bei der körperlichen Untersuchung (als UE dokumentiert) • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Puls) gegenüber Baseline • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender Befunde im EKG (als UE dokumentiert) • Laborwertveränderungen gegenüber Baseline <p>HbA1c und Glukose wurden während der Screening- und Placebo-run-in-Phase sowie alle 6 Wochen während der doppelblinden Behandlungsphase bestimmt, ein Glukose-Belastungs-Test (meal tolerance test) und die Bestimmung von Insulin und C-Peptid erfolgten zu Beginn und Ende der randomisierten Behandlungsphase.</p> <p>Der Hüftumfang wurde bei Screening und am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation gemessen. Das Körpergewicht wurde bei Screening sowie zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beginn und Ende der randomisierten Behandlungsphase bestimmt. Zu diesen Zeitpunkten wurde auch ein EKG aufgezeichnet.</p> <p>Bei Screening und am Ende der randomisierten Behandlungsphase erfolgte eine körperliche Untersuchung; Vitalzeichen wurden zusätzlich während der Placebo-run-in-Phase, alle 6 Wochen während der randomisierten Behandlungsphase und bei der Follow-up-Untersuchung erhoben.</p> <p>Blut- und Urinentnahmen für das Sicherheitslabor erfolgten bei Screening, zu Beginn der Placebo-run-in-Phase, zu Beginn der doppelblinden Behandlungsphase, nach 12 und 24 Wochen sowie bei der Follow-up-Untersuchung.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite dokumentiert. Alle während der klinischen Studie aufgetretenen UEs einschließlich Hypoglykämien wurden ausführlich dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte zu den einzelnen Studienvisiten, bezog sich jedoch auf den gesamten Studienzeitraum. Die Definition von hypoglykämischen Episoden und signifikanten UEs sowie deren Dokumentation ist im Studienprotokoll ausführlich beschrieben.</p> <p>Die Selbstbeurteilungsskalen EQ-5D (5 Dimensionen der Gesundheit und VAS), DTSQs und HRCU wurden vom Patienten zu Beginn der randomisierten Behandlungsphase, nach 6 und 12 Wochen und am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation beantwortet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Auf Rat des FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (1/2 Juli 2008), wurden TIA, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder myokardialer Ischämie sowie Tod aus kardiovaskulärer Ursache (einschließlich tödlicher Schlaganfall) als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung beruhte auf publizierten Daten zu Glitazonen. Die Annahmen können der folgenden Tabelle entnommen werden:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		<p>Table 7.6: 1 Sample size estimation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="914 342 1121 376">Analysis population</th> <th data-bbox="1305 342 1361 376">FAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="914 398 1121 432">Test significance level</td> <td data-bbox="1305 398 1361 432">0.025</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 454 1121 488">1 or 2 sided test?</td> <td data-bbox="1305 454 1361 488">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 510 1121 544">Difference in mean (%)</td> <td data-bbox="1305 510 1361 544">-0.7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 566 1121 600">Common standard deviation (%)</td> <td data-bbox="1305 566 1361 600">1.6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 622 1121 656">Resulting effect size</td> <td data-bbox="1305 622 1361 656">-0.437</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 678 1121 712">N (Placebo)</td> <td data-bbox="1305 678 1361 712">150</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 734 1121 768">N (BI 1356 5mg)</td> <td data-bbox="1305 734 1361 768">450</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 790 1121 824">Power [%]</td> <td data-bbox="1305 790 1361 824">>95</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Software nQuery Advisor® 6.01 - MTT0 – 1 Two group t-test of ex</p>	Analysis population	FAS	Test significance level	0.025	1 or 2 sided test?	1	Difference in mean (%)	-0.7	Common standard deviation (%)	1.6	Resulting effect size	-0.437	N (Placebo)	150	N (BI 1356 5mg)	450	Power [%]	>95
Analysis population	FAS																			
Test significance level	0.025																			
1 or 2 sided test?	1																			
Difference in mean (%)	-0.7																			
Common standard deviation (%)	1.6																			
Resulting effect size	-0.437																			
N (Placebo)	150																			
N (BI 1356 5mg)	450																			
Power [%]	>95																			
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen waren nicht geplant und wurden nicht durchgeführt.</p> <p>Kriterien für vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue toxikologische Erkenntnisse oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis umkehren • Zeitplan nicht eingehalten (z.B. Rekrutierungszeit doppelt so lang wie geplant) 																		
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge																			
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurde ein validiertes System verwendet, mit dem sicher gestellt werden konnte, dass die Gruppenteilung nicht vorhersehbar war.																		
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	3:1 (Linagliptin:Placebo)-Randomisierung. Stratifizierung nach HbA1c <8,5 vs. ≥8,5% und antidiabetischer Vorbehandlung mit Metformin (Mono- bzw. Kombinationstherapie).																		
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.																		
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?	Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. Das Medikationsset entsprechend der zugeteilten																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikationsnummer wurde dem Patienten gegeben.</p> <p>Das Prüfzentrum nahm die Probanden in die Studie auf.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>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?</p>	<p>Die Run-In Phase wurde offen durchgeführt. Die randomisierte Phase erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Arzt und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten (die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen war geheim (siehe Items 9 und 10). und die Studienmedikation war verblindet und äußerlich identisch).</p> <p>Laborwerte wurden in Zentral-Laboren ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber dem oben Gesagten. Die Zielgrößen wurden von Arzt, Patient oder Labor erhoben, die verblindet waren.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Linagliptin- und Placebotabletten waren äußerlich nicht unterscheidbar.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p>	<p>Für den primären Zielparameter HbA1c wurde eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung von Behandlungsgruppe, Baseline-HbA1c, vorherige Behandlung mit oralen Anti-Diabetika durchgeführt. Die ANCOVA erfolgte am full analysis set (FAS), das alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein HbA1c-Wert zu Baseline und während der Behandlung vorlag. Fehlende Werte wurden durch Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes (LOCF) ersetzt. Um Confounding der Rescue-Medikation auf Efficacy-Ergebnisse zu vermeiden wurden die letzten Werte vor Wechsel in die Rescue Therapie fortgeschrieben.</p> <p>Anschließend wurden Sensitivitätsanalysen für den HbA1c Wert durchgeführt (z.B. mit dem PPS (per protocol set) und den FAS completers; mit MMRM (mixed model for repeated measures). Zusätzlich wurden Responderanalysen für den HbA1c durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für den Plasma-Glukosewert (nüchtern) und den Meal Tolerance Test (MTT) wurden vergleichbare Kovarianzanalysen wie für den HbA1c durchgeführt.</p> <p>Für die Gewichtsveränderung und für bestimmte weitere Endpunkte wurden die Observerd Cases (OC) ausgewertet.</p> <p>Die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am treated set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden für die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit nicht angerechnet.</p> <p>Für die Auswertung der Daten wurden in der Regel deskriptive Statistiken berechnet. Für Hypoglykämien wurden auch logistische Regression und Kaplan-Meier Analyse durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen zur Veränderung des HbA1c von Baseline zu Woche 24:</p> <p>Alter, Geschlecht, Rasse, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, BMI, Baseline HbA1c (kategorisiert), Zahl der Präparate zur antidiabetischen Vorbehandlung, Zeit seit Diagnose des Diabetes, Vorliegen eines metabolischen Syndroms bei Baseline, Baseline-HOMA-IR, Baseline-HOMA-%B.</p> <p>Für das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse wurden auch Subgruppen-Analysen durchgeführt.</p> <p>Weitere adjustierte Analysen als unter Item 12a beschrieben wurden nicht durchgeführt.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linagliptin: 524 ○ Placebo: 177 <p>b) Treated Set</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linagliptin: 523 ○ Placebo: 177 <p>c) Full analysis set</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linagliptin: 513 ○ Placebo: 175
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Aufgrund von fehlenden HbA1c-Messwerten während der Behandlung wurden 12 Patienten (10 Linagliptin, 2 Placebo) aus dem FAS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgeschlossen. Zusätzlich wurde 1 Linagliptin-Patient aus dem FAS und TS ausgeschlossen, weil er die Intervention nicht erhalten hatte.</p> <p>39 (Linagliptin) bzw. 14 (Placebo) haben die Therapie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (9 bzw. 3) • Fehlende Wirkung (1 bzw. 0) • Protokollverletzung (2 bzw. 3) • Patient kam nicht wieder (Lost to follow-up; 6 bzw. 2) • Weitere Medikamenteneinnahme abgelehnt (13 bzw. 4) • Andere Gründe (8 bzw. 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die gesamte Studie dauerte von Januar 2008 bis Mai 2009.</p> <p>Die Nachbeobachtungsphase war 1 Woche.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Quelle: CSR 1218.17

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Quelle 1218.17

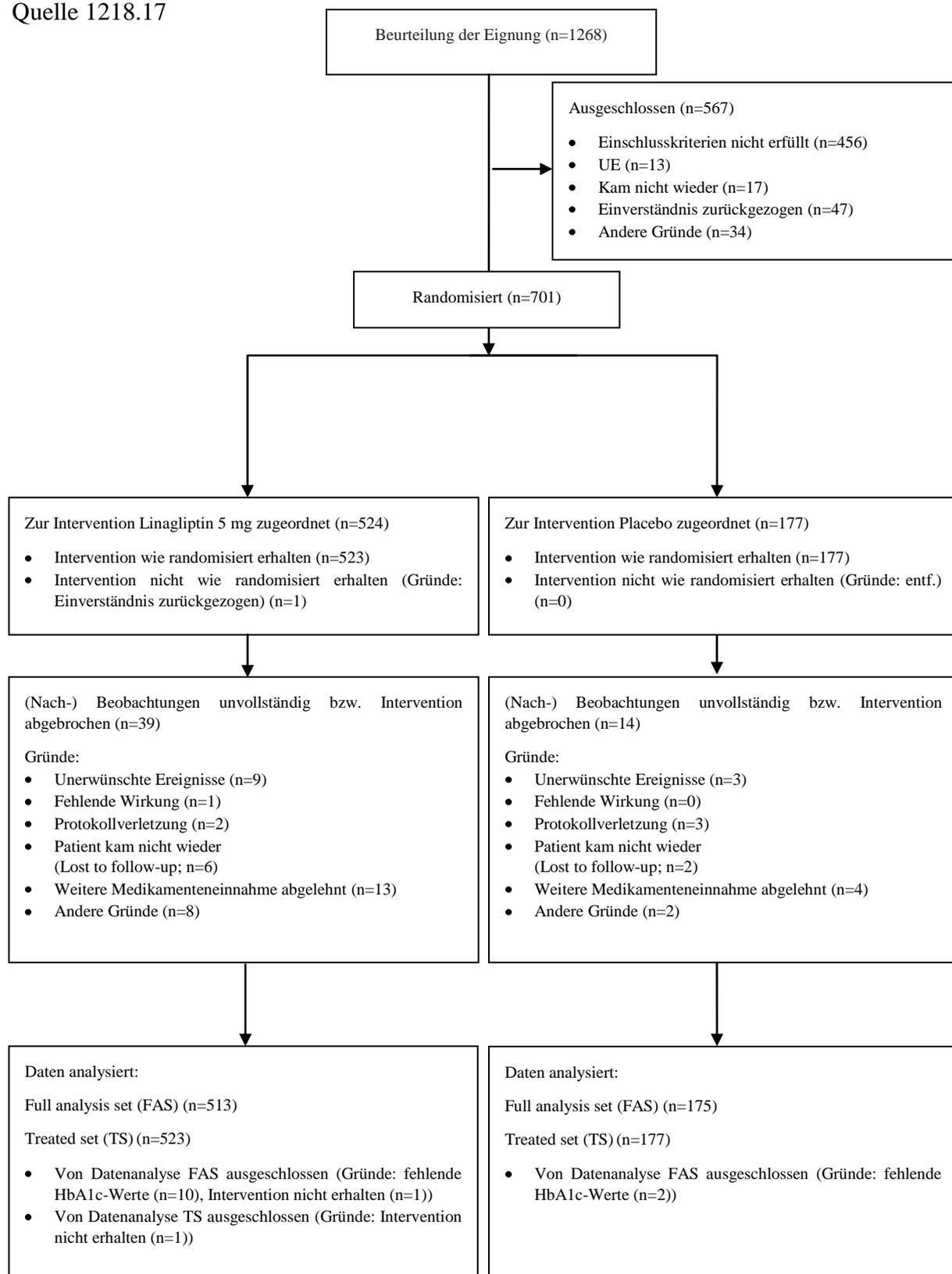


Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Charbonnel 2006

	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit 100 mg Sitagliptin täglich zusätzlich zu einer bereits bestehenden Monotherapie mit Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit ungenügender Blutzuckereinstellung unter einer Monotherapie mit Metformin zu untersuchen.</p> <p>Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin (100 mg/Tag) zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit Metformin verglichen mit Placebo wird bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer stärkeren Senkung des HbA1c-Werts zur Woche 24 führen. Nachfolgend werden nur die ersten 24 Wochen beschrieben.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische Studie, 2:1 randomisierte, zweiarmlige Parallel-Gruppen Studie mit placebo-kontrollierter, doppelblinder Behandlung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben Kleinere Änderungen in der Ausdrucksweise und Konkretisierung der Endpunkte
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><i>Einschlusskriterien:</i> Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Alter zwischen 18 und 78 Jahren) und ungenügender Blutzuckereinstellung (definiert durch einen HbA1c-Wert von $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$) die entweder eine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin-Monotherapie mit konstanter Dosierung von ≥ 1500 mg täglich (entweder seit Studieneintritt oder nach einer Run-in Periode) erhalten, oder <p>Patienten ohne Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika (OAD), oder Patienten, die eine Behandlung mit einer anderen OAD-Monotherapie erhalten, oder die Metformin in Kombination mit einem anderen OAD einnehmen. In diesen Fällen muss deren HbA1c-Wert das Einschlusskriterium von $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ erfüllen</p> <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine Insulintherapie innerhalb des 8-wöchigen Screenings erhalten haben • Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung im Rahmen einer Kontraindikation gegenüber Metformin • Patienten mit Nüchternblutzucker (gemessen im Plasma oder Kapillarblut) > 14,4 mmol/l (260 mg/dl) bei oder unmittelbar vor der Randomisierung • Patienten, die während der Studie andere OADs als Metformin erhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 100 Studienzentren weltweit in 24 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Vorbehandlung vor der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit konstanter Dosierung von ≥ 1500 mg Metformin und HbA1c-Wert von $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ gingen vor Randomisierung in eine 2-wöchige Placebo Run-in-Phase • Patienten ohne vorherige OAD-Behandlung, Patienten mit anderer OAD-Behandlung als Metformin oder Patienten mit Metformin in Kombination mit einem anderen OAD, durchliefen eine bis zu 19-wöchige Metformin Monotherapie Titrationsphase, bevor sie in die der Run-in Phase aufgenommen wurden. <p>Run-In-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Wochen einfachblinde Placebo-Run-in-Phase <p>Interventionsgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie mit Sitagliptin 100 mg oral täglich zusätzlich zu Metformin ≥ 1500 mg oral täglich <p>Kontrollgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie mit Placebo oral täglich zusätzlich zu Metformin ≥ 1500 mg oral täglich <p>Rescue-Therapie: Pioglitazon</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primär:</p> <p>Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert (= bei Studienbeginn) nach 24 -Wochen</p> <p>Sekundär:</p> <p>Veränderung des Nüchternblutzuckers, der Glukose-, Insulin- und C-Peptid-</p>

	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konzentration vor, sowie bei 60 und 120 min nach standardisierter Nahrungsaufnahme, und unterschiedlicher Fettstoffwechselfparameter zwischen Ausgangswert (= bei Studienbeginn) und nach 24 Wochen</p> <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mittlere Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen, AUC für Glukose, Insulin und C-Peptid und Verhältnis von AUC-Insulin zu AUC-Glukose nach einem standardisierten Frühstück <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parameter zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden kontinuierlich bewertet (Nebenwirkungen/Auffälligkeiten, körperliche Untersuchung, Vitalitätszeichen, Körpergewicht, 12-Kanal-EKG und laborchemische Sicherheitsparameter, Körpergewicht) • Besondere unerwünschte Ereignisse: Hypoglykämien und gastrointestinale Nebenwirkungen <p>HbA1c und FPG Werte wurden in den Wochen 6, 12, 18 und 24 erfasst. Bei allen Endpunkten wurde die Veränderung der Werte zwischen Baseline und Woche 24 dargestellt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angaben
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	keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angaben

	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>Verblindet waren:</p> <p>a) Patienten</p> <p>b) Untersucher</p> <p>c) Zielgrößen wurden von Laborpersonal, Patienten und Untersuchern erhoben, die verblindet waren.</p> <p>keine Angaben zur Art und Weise der Verblindung</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der primäre Endpunkt (= HbA1c-Wert) wurde mittels Kleinsten-Quadrate-Schätzung für die mittlere Änderung zwischen dem Ausgangswert und nach 24 Wochen für die Sitagliptin-Gruppe vs. der Placebo-Gruppe untersucht. Für fehlende Werte wurde der letzte gemessene Outcome fortgeschrieben (LOCF). Das ANCOVA-Modell fand für alle kontinuierlichen Wirksamkeitsparameter Anwendung zum Vergleich der Veränderung der Ausgangswerte mit den Werten nach 24-wöchiger Therapie für die Interventionsgruppen.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen erfolgten an der all-patients-treated population (APT), die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein Messwert zu Baseline und während der Behandlung vorlag. Zusätzlich wurde eine Responderanalyse für den HbA1c durchgeführt.</p> <p>Analysen zur Arzneimittel-Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der all-patients-as-treated (APaT) Population durchgeführt. Die APaT umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Für Hypoglykämien, bestimmte gastrointestinale UEs und Körpergewicht wurde auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen getestet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen werden nicht berichtet.</p> <p>Weitere adjustierte Analysen als unter Item 12a angegeben wurden nicht berichtet..</p>

	Charakteristikum	Studieninformation
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> ○ Sitagliptin: 464 ○ Placebo: 237 b) All-patients-as-treated <ul style="list-style-type: none"> ○ Sitagliptin: 464 ○ Placebo: 237 c) All-patients-treated für HbA1c <ul style="list-style-type: none"> ○ Sitagliptin: 453 ○ Placebo: 224
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Es gibt keine Angaben dazu, wie viele Patienten aus dem APT-Set ausgeschlossen wurden.</p> <p>In der Sitagliptin-Gruppe haben 48 Patienten die Intervention abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische unerwünschte Ereignisse n=11 • Laborchemische unerwünschte Ereignisse n=6 • Fehlen einer Wirkung n=7 • Fehlendes Follow-up n=4 • Andere Gründe n=6 • Patient verzogen n=2 • Einwilligung zurückgezogen n=10 • Protokollverletzung n=2 <p>In der Placebo-Gruppe haben 45 Patienten die Intervention abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische unerwünschte Ereignisse n=5 • Laborchemische unerwünschte Ereignisse n=4 • Fehlen einer Wirkung n=13 • Fehlendes Follow-up n=5 • Andere Gründe n=4 • Patient verzogen n=3 • Einwilligung zurückgezogen n=10 • Protokollverletzung n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juli 2004 bis Februar 2007 (inklusive der hier nicht zu berücksichtigenden Studienphase B)

	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	wie geplant beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Quelle: Charbonnel 2006

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Quelle: Charbonnel 2006

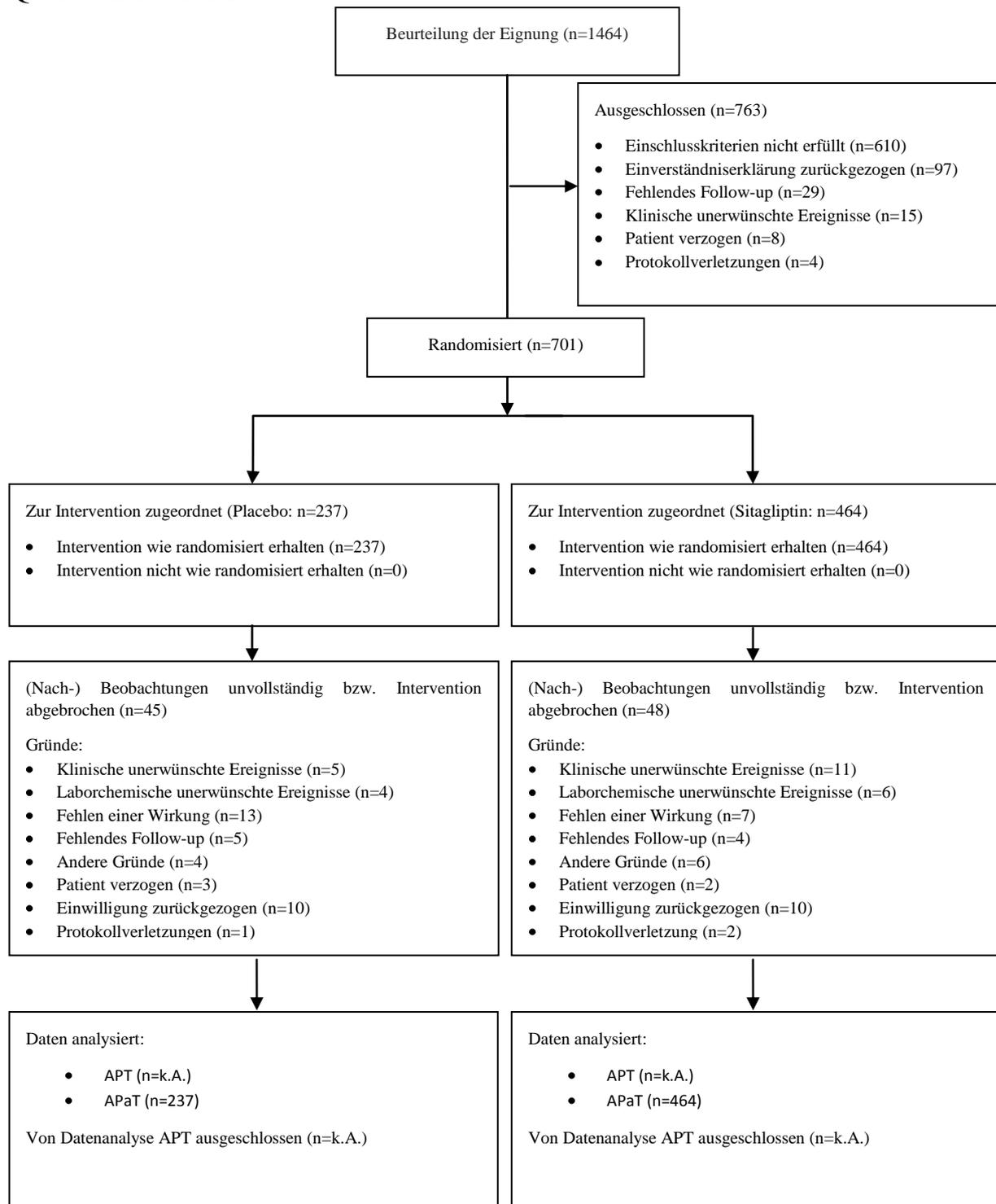


Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Scott 2008

Item	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Sitagliptin (100mg/Tag) zusätzlich zu einer Monotherapie mit Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckereinstellung zu untersuchen. Hypothese: Die Studie war darauf angelegt, die Überlegenheit von Sitagliptin gegenüber Placebo zu zeigen. Nachfolgend werden nur die relevanten Behandlungsarme (Sitagliptin und Placebo) beschrieben. Der dritte Behandlungsarm (Rosiglitazon) wird nicht betrachtet.
-		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinational, multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo und aktiv kontrolliert, Parallelgruppen 1:1:1 Randomisierung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten • Alter 18-75 Jahre • Typ 2 Diabetes mellitus • Einnahme von ≥ 1500 mg Metformin in einer stabilen Dosis über einen Zeitraum von mindestens 10 Wochen mit ungenügender Blutzuckereinstellung (HbA1c $\geq 7\%$ und $\leq 11\%$) <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ I in der Vorgeschichte • Insulingabe innerhalb der letzten 8 Wochen vor Screening • Kontraindikationen für Thiazolidinedione (TZDs oder Metformin) • Nierenfunktionseinschränkung (Kreatininclearance < 60 ml/min) • ALT und AST > 2-fach über dem Normbereich • Nüchternblutzucker > 270 mg/dl vor der Randomisierung •
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	13 Zentren in 3 europäischen Ländern (Italien, Polen, Schweden) und 23 Zentren in 4 Ländern im Rest der Welt (Australien, Indien, Malaysia, Neuseeland)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>2-wöchige einfachblinde Placebo Run-in Phase</p> <p>Therapiephase von 18 Wochen mit oraler Gabe von Sitagliptin 100 mg täglich oder Placebo jeweils in Kombination mit Metformin in einer Dosierung von ≥ 1500 mg täglich</p> <p>Beratung zu Diät und Bewegung fand während der gesamten Studie statt</p> <p>Rescue-Therapie: k.A.</p>
6	Zielkriterien	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reduktion von HbA1c nach 18 Wochen Behandlung <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reduktion des Nüchternblutzuckers und Glukosewertes 2 Stunden postprandial nach 18 Wochen <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> HOMA-β, HOMA-IR, Glukosestoffwechselfest mittels standardisierter Mahlzeit, Plasma-Lipide (nüchtern) nach 18 Wochen <p>Sicherheit und Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nebenwirkungen, Vitalitätszeichen, Körpergewicht, Hypoglykämien, Ödeme, Magen-Darm Beschwerden nach 18 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Verwendung äußerlich identischer Studienmedikation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>Einfachblinde Run-in Phase und doppelblinde Behandlungsphase.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten verblindet b) Behandler verblindet c) Endpunkte wurden durch Patienten, Behandler oder Laborpersonal erhoben; alle drei Personengruppen waren verblindet <p>Verwendung äußerlich identischer Studienmedikation gewährleistet die Verblindung</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Verwendung äußerlich identischer Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tablette 100 mg Sitagliptin • Tabletten ohne Wirkstoff (Placebo)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeits-Analysen:</p> <p>Wirksamkeits-Analysen wurden an der „all-patients-treated“-Population (APT) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein Messwert zu Baseline und ein Messwert zu einem späteren Zeitpunkt dokumentiert waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kovarianz-Analyse (ANCOVA) für kontinuierliche Endpunkte mit Fokus auf Veränderungen vom Ausgangswert zu Woche 18 mit den Ausgangswerten als Kovariaten. • Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: Veränderung der Kleinst-Quadrate-Schätzer zu Woche 18. • Fehlende Werte: LOCF-Methode. <p>Logistische Regressionsanalyse für Anteil der Patienten mit HbA1c <7%</p> <p>Sicherheits-Analysen:</p> <p>Sicherheits-Analysen wurden an der „all-patients-as-treated“-Population (APaT) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von unerwünschten Ereignissen

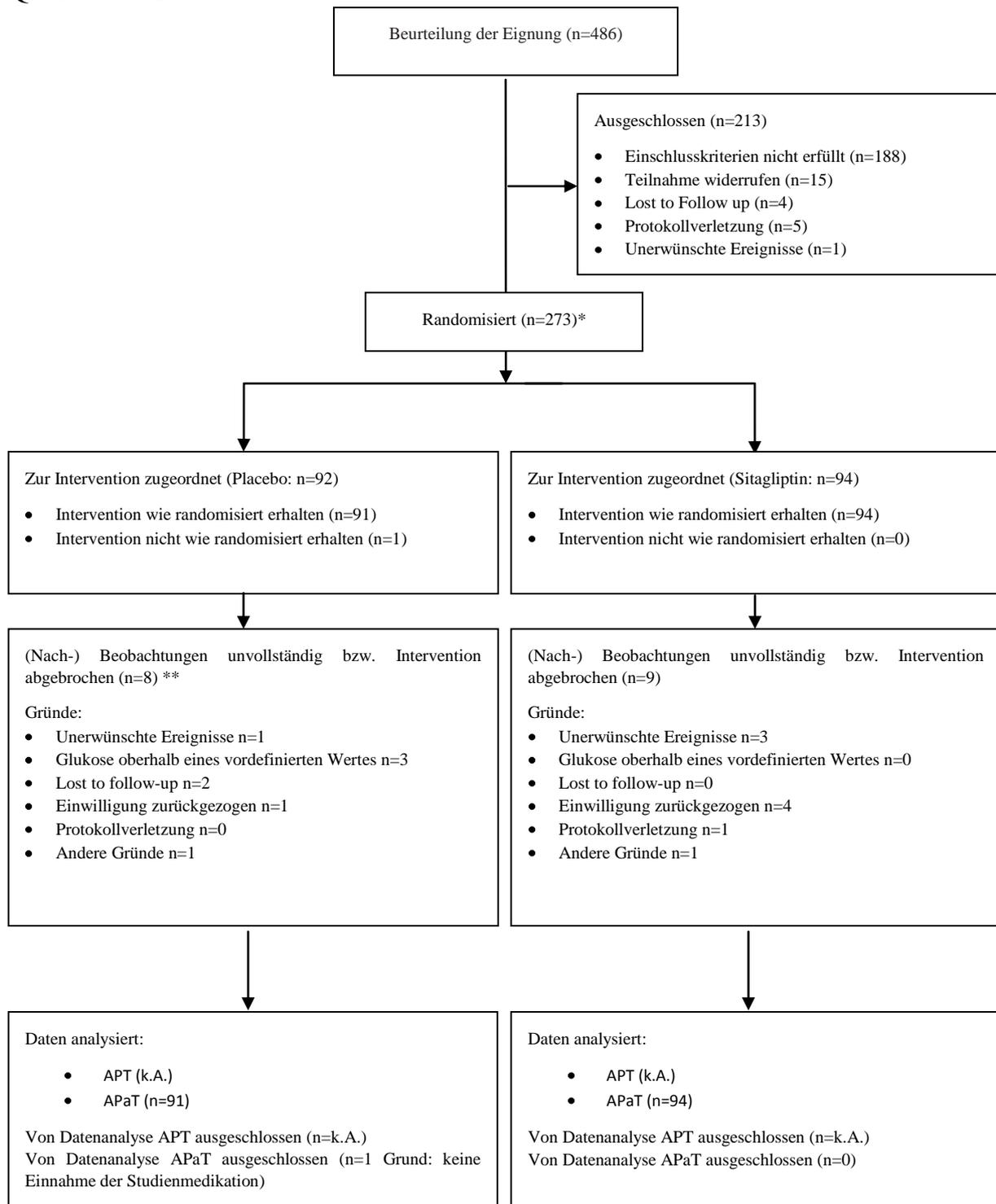
Item	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die vordefinierte Subgruppenanalyse der primären Hypothese HbA1c sollte das gleichbleibende Behandlungsergebnis innerhalb der Subgruppen zeigen und schloss Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft, BMI, Ausgangswert HbA1c und Dauer des Diabetes mellitus Typ 2 ein.</p> <p>Eine weitere Subgruppenanalyse wurde für Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 3kg durchgeführt.</p> <p>ANCOVA wie oben beschrieben wurde auch für die Auswertung der Gewichtsveränderung durchgeführt</p>
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sitagliptin: 94 ○ Placebo: 92 <p>b) All-patients-as-treated</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sitagliptin: 94 ○ Placebo: 91 <p>c) All-patients-treated für HbA1c</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sitagliptin: 91. ○ Placebo: 88

Item	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Es gibt keine Angaben dazu, wie viele Patienten aus dem APT-Set ausgeschlossen wurden. In der Placebogruppe hat einer der randomisierten Patienten nicht die Intervention erhalten. Daher ist die all-patients-as-treated um einen reduziert.</p> <p>In der Sitagliptin-Gruppe haben 9 Patienten die Intervention abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse n=3 • Glukose oberhalb eines vordefinierten Wertes n=0 • Lost to follow-up n=0 • Einwilligung zurückgezogen n=4 • Protokollverletzung n=1 • Andere Gründe n=1 <p>In der Placebo-Gruppe haben 8 Patienten die Intervention abgebrochen (eigentlich müssten dies 7 sein, da einer der Patienten nicht die Intervention erhalten hat). Die Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse n=1 • Glukose oberhalb eines vordefinierten Wertes n=3 • Lost to follow-up n=2 • Einwilligung zurückgezogen n=1 • Protokollverletzung n=0 • Andere Gründe n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2006 bis März 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Wie geplant beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Quellen: Scott 2008

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Quelle: Scott 2008



*der dritte Behandlungsarm (Rosiglitazon n=87) wird hier nicht weiter beachtet

**eigentlich müssten dies 7 sein, da einer der Patienten nicht die Intervention erhalten hat.

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Raz 2008

Item	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin als Add-on zu Metformin bei Patienten mit mittelschwerem Typ 2 Diabetes mellitus (HbA1c $\geq 8\%$ und $\leq 11\%$) [und ungenügender Blutzucker-Einstellung unter Metformin-Therapie]</p> <p>Primäre Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu einer bestehenden Metformin-Behandlung führt im Vergleich zu der zusätzlichen Gabe von Placebo zu einer signifikanten Reduktion des HbA1c nach 18 Wochen.</p> <p>Sekundäre Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu einer bestehenden Metformin-Behandlung ist einer Behandlung mit Metformin und Placebo in folgenden Punkten überlegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchternblutzucker-Wert nach 18 Wochen • 2 Stunden Postprandial-Blutzucker nach 18 Wochen • HbA1c-Wert nach 30 Wochen
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinational, multizentrisch, randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind, in Parallelgruppen, 1:1-Randomisierung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten, • Alter 18-78 Jahre, • Typ 2 Diabetes mellitus, • HbA1c $\geq 8\%$ bis $\leq 11\%$, <p>Vorbehandlung mit (A) Metformin oder (B) einem anderen oralen Antidiabetikum als Monotherapie oder (C) mit Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum.</p> <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Insulin in den letzten 8 Wochen. • Behandlung mit einem PPRAγ-Agonisten (z.B. Pioglitazon, Rosiglitazon) oder Inkretinmimetikum (z.B. Exenatide) in den letzten 12 Wochen. • Typ 1 Diabetes mellitus. • BMI < 20 oder > 43 kg/m². • Plasmaglukose nüchtern dauerhaft $< 7,2$ oder $> 15,6$ mmol/l. • Einnahme anderer oraler Antidiabetika während der Studie (außer Metformin). • Schwangerschaft, Stillzeit.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale Studie mit 24 Zentren in Österreich (4), Israel (2), Mexico (3), Peru (3), USA (12).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Einstellung auf Metformin [≥ 1500 mg/Tag und ≤ 2550 mg/Tag] (falls Vorbehandlung mit anderem Antidiabetikum: mindestens 6-wöchige Phase mit stabiler Metformindosis, Diät und Bewegung.)</p> <p>2-wöchige einfachblinde Placebo-run-in-Phase.</p> <p>30 Wochen doppelblinde orale Therapie [Placebo oder Sitagliptin 100 mg/Tag] zusätzlich zu Metformin.</p> <p>Glipizid als Rescue-Medikation.</p>
6	Zielkriterien	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primär: Reduktion des HbA1c nach 18-wöchiger Behandlung.</p> <p>Sekundär: Reduktion des Nüchternblutzuckers und des Glukosewertes 2 Stunden postprandial nach 18 und des HbA1c nach 30 Wochen Behandlung.</p> <p>Weiter Endpunkte: Nüchtern- und Postprandial-Blutzucker, C-Peptide, Proinsulin und Proinsulin zu Insulin Verhältnis nach 18 Wochen AUC für Glukose, C-Peptide, Proinsulin und Proinsulin zu Insulin Verhältnis, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert von <7,0% erreichten. Arzneimittel-Sicherheit: Körperliche Untersuchung, Kontrolle der Vital-Parameter, Kontrolle der Laborwerte, Monitoring der unerwünschten Ereignisse und deren Einordnung nach Intensität, Dauer, Zusammenhang mit Studienmedikation und Schweregrad, Körpergewicht.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe Kleine Änderungen in der Ausdrucksweise
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Standardabweichung von 1% für HbA1c, $\alpha=0,05$, zweiseitiger Test. Mit 86 Patienten pro Gruppe 90% Power für Gruppenunterschied von 0,5% bzgl. der mittleren HbA1c-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-generierte 1:1-Randomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Computer-generierte 1:1-Randomisierung
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	Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden Prüfmedikationen.

Item	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?	Keine Angabe
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?	Doppelblindstudie: Die 30-wöchige Behandlungsphase wurde mit verblindeter Medikation durchgeführt („matching Placebo“), so dass eine Verblindung der Patienten und des medizinischen Personals sicher gestellt war. Zielgrößen wurden von Patienten selbst und dem medizinischen Personal erhoben, die verblindet waren. Zielgrößen wurden auch vom Laborpersonal erhoben. Die Verblindung des Laborpersonals ist nicht explizit erwähnt.. Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden Prüfmedikationen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden Prüfmedikationen.
12	Statistische Methoden	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysen zur Wirksamkeit erfolgten am full analysis set (FAS), das alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein Messwert zu Baseline und unter Behandlung vorlag.</p> <p>Für kontinuierliche Endpunkte wurden Kovarianz-Analysen (ANCOVA) mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Baseline-Wert und vorherige Behandlung mit oralen Anti-Diabetika durchgeführt.</p> <p>Gruppenunterschiede wurden mittels Kleinst-Quadrat-Schätzung der durchschnittlichen Differenzen ermittelt.</p> <p>Fehlende Werte wurden durch Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes (LOCF) ersetzt. Um Confounding der Rescue-Medikation auf Efficacy-Ergebnisse zu vermeiden wurden die letzten Werte vor Wechsel in die Rescue Therapie fortgeschrieben.</p> <p>Analysen zur Arzneimittel-Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der all-patients-as-treated (APaT) Population durchgeführt. Die APaT umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Für Hypoglykämien und bestimmte gastrointestinale UEs wurde auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen getestet.</p> <p>Für die Auswertung der Daten wurde ein Fisher's Exact Test durchgeführt und Konfidenzintervalle nach der Methode von Wilson berechnet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Im Vorfeld definierte Subgruppen wurden hinsichtlich der Veränderung des HbA1c-Werts nach 18 und 30 Wochen analysiert.</p> <p>Subgruppen-Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • je 2 Gruppen für Alter, Erkrankungsdauer, BMI, HbA1c, HOMA-β, HOMA-IR (≤ oder > Median), • Geschlecht, • vorherige Behandlung mit oralen Anti-Diabetika, • Proinsulin zu Insulin Verhältnis • Rasse/Ethnie <p>Weitere adjustierte Analysen als unter Item 12a angegeben wurden nicht berichtet.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert: 190 Patienten (Sitagliptin 96, Placebo 94). b) Randomisiert und behandelt: 190 Patienten (Sitagliptin 96, Placebo 94). c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: Sitagliptin 95, Placebo 92 Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	3 Patienten (Sitagliptin: 1, Placebo: 2) wurden vom FAS aufgrund fehlender Messwerte während der Behandlung ausgeschlossen. 17 (Sitagliptin) bzw. 14 (Placebo) haben die Therapie abgebrochen. Die Gründe dafür waren: <i>Sitagliptin:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Einverständnis widerrufen n=6 • Glukose oberhalb eines vordefinierten Wertes n=6 • Lost to follow-up n=3 • Laborwert-UE n=2 <i>Placebo:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Einverständnis widerrufen n=5 • Glukose oberhalb eines vordefinierten Wertes n=3 • Lost to follow-up n=3 • Klinisches UE n=2 • Tod n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2006 bis August 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde entsprechend dem Prüfplan beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Quelle: Raz 2008

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Quelle: Raz et al. (2008)

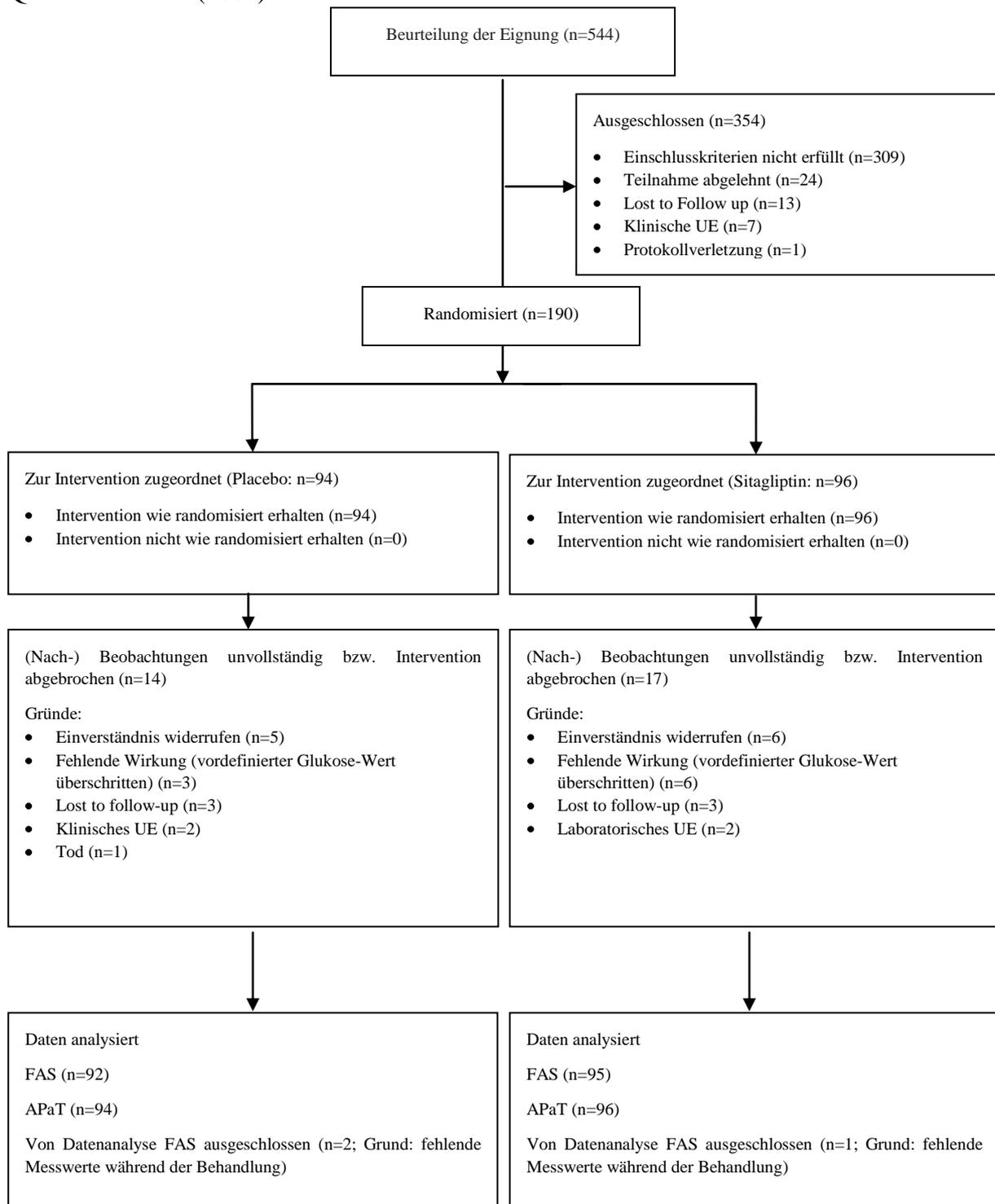


Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.18

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel der Studie war es, die Überlegenheit im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin 5 mg im Vergleich zu Placebo als add-on Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Typ II Diabetikern mit ungenügender Blutzuckerkontrolle in einem Behandlungszeitraum von 24 Wochen zu untersuchen.</p> <p>Um die Überlegenheit von Linagliptin im Vergleich zu Placebo zu beweisen, wurde ein 2-seitiger Test mit $\alpha = 0,05$ durchgeführt.</p> <p>Die Nullhypothese lautete:</p> <p>Durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 24-wöchiger Behandlung mit Linagliptin \geq durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 24-wöchiger Behandlung mit Placebo.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es wurde eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele Studie durchgeführt. Das Zuteilungsverhältnis war 3:1 (Linagliptin zu Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt wurden 6 lokale und 3 globale Protokolländerungen durchgeführt.</p> <p>Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers zur Erhöhung der Patientensicherheit • Präzisierung der Kriterien für die Gabe einer Rescue-Therapie zur Erhöhung der Patientensicherheit • Definition zusätzlicher sicherheitsrelevanter Endpunkte, um diese Endpunkte genauer spezifizieren zu können. • Aktualisierung der Definition der Hypoglykämie entsprechend den aktuellen Guidelines der FDA und EMA. • Definition pathologischer Lebertests, Hypersensitivitätsreaktionen und die Niere betreffende Ereigniss als bedeutsame unerwünschte Ereignisse (events of interest) entsprechend einer Forderung der FDA. • Auf Rat des FDA Endocrinologic and

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (1/2 Juli 2008), wurden Schlaganfall, kardiale ischämie (inklusive Myokardinfarkt) und kardiovaskulärer Tod als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen.</p> <p>Wichtige lokale Protokolländerungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den United Kingdom wurde das Ausschlusskriteriums Nr. 9 (Schwangerschaft) geändert: Bei inadäquaten Verhütungsmethoden (= Ausschlussgrund) wurde zwischen permanenter Enthaltbarkeit (dem Lebensstil entsprechend) und zeitweiser Enthaltbarkeit (z.B. wegen Periode etc.) differenziert. • Verwendung von Insulin als alternative Rescue-Medizin wurde in Kanada mit aufgenommen • Für Taiwan wurde ein Prozess eingeführt, der es ermöglicht, dass auch Analphabeten in die Studie mit eingeschlossen werden können (u.a. für das Ausfüllen des EQ-5D Fragebogen) • Kleine Änderungen im Hinblick auf den Text des Protokolls wurden für Deutschland, Kanada und den United Kingdom durchgeführt. • An der Methodik wurden darüber hinaus keine weiteren Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten mit diagnostizierter DM2 (Diabetes Mellitus Typ 2), die ausschließlich mit einer stabilen täglichen Gesamtdosis von vorzugsweise* ≥ 1500 mg Metformin und einer Dosis eines Sulfonylharnstoffs (SH) behandelt wurden, die durch den Prüfer als die maximal tolerierte Dosis dieses SH dokumentiert wurde. • Beide Dosen, Metformin und der SH, mussten 10 Wochen vor der informierten Einwilligung stabil (d.h. unverändert) sein und während der Dauer der Studie nicht verändert werden. • HbA1c bei Screening und bei Beginn der Placebo-run-in-Phase: $\geq 7,0\%$ and $\leq 10,0\%$ • Alter bei Screening : ≥ 18 Jahre und ≤ 80

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Jahre.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Body MassIndex (BMI) bei Screening ≤ 40 kg/m² • Eine unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Screening-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der guten klinischen Praxis (GCP) und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist. <p>*Patienten, die aktuell mit einer täglichen Gesamtdosis von weniger als 1500 mg Metformin behandelt wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden, sofern diese Dosis vom Untersucher als die maximal tolerierbare dokumentiert wurde.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung • Beeinträchtigte Leberfunktion, basierend auf Serum-Werten von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alkalische Phosphatase (ALP), die mindestens dem dreifachen der normalen Obergrenze entsprechen, ausgehend von der Screening-Untersuchung • Nierenversagen oder Nierenfunktionsstörung (Serum Creatinin ≥ 1.5 mg/dl) ausgehend von der Screening-Untersuchung • Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, GLP-1 Analoga, Insulin oder Appetitzüglern/AntiAdipositas-Medikamenten (z.B. Sibutramin, Rimonabant, Orlistat) innerhalb der letzten drei Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung • Behandlung mit systemischen Steroiden zur Zeit der informierten Einwilligung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung • Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation ≤ 1 Jahr vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung), die gestillt haben, schwanger waren oder gebärfähig, aber keine adäquate empfängnisverhütenden Methoden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angewandt haben oder nicht vorhatten, diese Methode während der Studie fortzusetzen oder nicht einwilligten, an regelmäßigen Schwangerschaftsteste teilzunehmen. Adäquate Methoden der Empfängnisverhütung waren transdermale Pflaster, intrauterine Systeme, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Enthaltensamkeit und vasektomierte Partner</p> <ul style="list-style-type: none"> • bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie auf die Studienmedikation, deren Hilfsstoffe oder der Basistherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Sulfonylharnstoffe), Dehydration (klinisches Urteil des Untersuchers) • Akute oder chronische Stoffwechselazidose • Hereditäre Galaktoseintoleranz • Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten drei Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung, der die Studienteilnahme beeinflusst hätte oder Drogenmissbrauch • Teilnahme an einer anderen Studie mit einem zu erforschenden Medikament innerhalb der letzten zwei Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der, nach Meinung des Untersuchers, die Teilnahme an der Studie oder die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen würde.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	100 Studien-Center in 11 Ländern: Argentinien, Belgien, Kanada, China, Deutschland, Korea, Philippinen, Russland, Taiwan, Türkei, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Teilnehmer in der Interventionsgruppe haben einmal am Tag Linagliptin 5 mg als Tablette oral über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen erhalten. Die Vergleichsgruppe hat einmal am Tag eine Placebo-Tablette ohne Wirkstoff oral erhalten. Linagliptin- und Placebo-Tabletten waren äußerlich nicht zu unterscheiden. Beide Gruppen haben darüber hinaus Metformin und Sulfonylharnstoff in der Dosierung oral genommen, wie sie es vor Studienbeginn bereits genommen haben. Weitere Antidiabetika waren während der Studiendauer (mit Ausnahme einer ggf.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		notwendigen Rescue-Medikation in Form von Pioglitazon) nicht erlaubt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c-Veränderung von Baseline zu Woche 24 <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen eines HbA1c unter Behandlung von <7,0% oder <6,5% nach 24 Wochen Behandlung • Senkung des HbA1c um mindestens 0,5% nach 24 Wochen Behandlung • HbA1c-Reduktion im Studienverlauf • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) von Baseline zu Woche 24 • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) im Studienverlauf <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebrauch von Rescue-Medikation nach 24 Wochen Behandlung • HOMA Index für Insulinresistenz/Insulinsekretion (Baseline und Woche 24) • Dispositions Index (abgeleitet von den Indices für Insulinsensitivität und Beta-Zell-Funktion (Baseline und Woche 24) • Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 24 • Veränderung des Hüftumfangs von Baseline zu Woche 24 • Veränderung von Lipidparametern (inkl. Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride) von Baseline zu Woche 24 • EQ-5D, HCRU und DTSQs Fragebögen bei Baseline und 6, 12 und 24 Wochen Behandlung <p>Verträglichkeit/Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Intensität von unerwünschten Ereignissen (UEs) • Behandlungsabbrüche wegen UEs • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender Befunde bei der körperlichen Untersuchung (als UE dokumentiert) • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Puls) gegenüber Baseline • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Befunde im EKG (als UE dokumentiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborwertveränderungen <p>Blutproben wurden zu Beginn der Washout-Phase, während der Run-In-Phase und alle 6 Wochen während des Behandlungszeitraums im Rahmen des Arztbesuchs vor dem Frühstück und auch vor der Einnahme der Medikation erhoben..</p> <p>Die Blutprobe wurde vom Arzt entnommen und durch ein Zentrallabor ausgewertet.</p> <p>Vitalzeichen wurden außer zu Beginn der Screening Phase sowie der Follow-Up-Phase bei allen Arztbesuchen gemessen.</p> <p>Gewichtsbestimmungen und Messung des Hüftumfanges wurden zu Beginn der Screening Phase und nach 24 Wochen gemessen. Gewicht zusätzlich noch zu Baseline.</p> <p>EEG und eine körperliche Untersuchung erfolgte zum Ende der Screening-Phase und Woche 24. Zu Baseline wurde noch ein EEG angefertigt.</p> <p>Lebensqualität (EQ-5D, 5 Dimensionen der Gesundheit und EQ-VAS; Selbsterhebung durch den Patienten) und Health Care Resource Utilization wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach 6, 12 und 24 Wochen Behandlung während der Arztbesuche gesammelt.</p> <p>UEs: Alle während der klinischen Studie aufgetretenen UEs einschließlich Hypoglykämien wurden ausführlich dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte zu den einzelnen Studienvisiten, bezog sich jedoch auf den gesamten Studienzeitraum. Die Definition von hypoglykämischen Episoden und signifikanten UEs sowie deren Dokumentation ist im Studienprotokoll ausführlich beschrieben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Auf Rat des FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (1/2 Juli 2008), wurden Schlaganfall, kardiale Ischämie (einschließlich Myokardinfarkt) und der kardiovaskuläre Tod als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen.</p> <p>Die Definition von Hypoglykämie wurde an die neuesten Leitlinien der FDA und EMA angepasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Standardabweichung von 1,2% für beide Gruppen, einem alpha von 0,05 (2-seitig), einer Power von 99% und einer erwarteten Behandlungsdifferenz von 0,7% wurde eine Stichprobengröße von insgesamt 800 Patienten errechnet (600 Linagliptin, 200 Placebo); dies beinhaltet 5% zusätzliche Patienten zum Ersatz nicht auswertbarer Fälle. Die Gesamtpatientenzahl trug auch der behördlichen Forderung Rechnung, im Rahmen des Gesamtstudienprogramms seltene UEs zu entdecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und auch nicht durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig (24 Wochen Behandlungszeit und 1 Woche Follow-Up) durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Mit Hilfe des eines interaktiven Sprachdialogsystems (interactive voice response system, IVRS) wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im ISF sind detailliertere Informationen dazu dargestellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c Wertes zu Beginn der Run-In-Phase (<8,5% versus ≥8,5%).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.
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?	Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. Das Medikationsset entsprechend der der zugeteilten Medikationsnummer wurde dem Patienten gegeben. Das Prüfzentrum nahm die Probanden in die Studie auf.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	Die Run-In Phase wurde offen durchgeführt. Die randomisierte Phase erfolgte doppelblind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der nur in Notfällen geöffnet wurde.</p> <p>Arzt und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten (die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen war geheim (siehe Items 9 und 10).und die Studienmedikation war verblindet und äußerlich identisch).</p> <p>Laborwerte wurden in Zentral-Laboren ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber dem oben Gesagten. Die Zielgrößen wurden von Arzt, Patient oder Labor erhoben, die verblindet waren.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Linagliptin als auch Placebo wurden als verblisterte Tabletten von BI zur Verfügung gestellt. Die Tabletten waren äußerlich nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für den primären Zielparameter HbA1c wurde eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung von Behandlungsgruppe und Baseline-HbA1c durchgeführt. Die ANCOVA erfolgte am full analysis set (FAS), das alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein HbA1c-Wert zu Baseline und während der Behandlung vorlag. Fehlende Werte wurden durch Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes (LOCF) ersetzt. Um Confounding der Rescue-Medikation auf Efficacy-Ergebnisse zu vermeiden wurden die letzten Werte vor Wechsel in die Rescue Therapie fortgeschrieben.</p> <p>Anschließend wurden Sensitivitätsanalysen für den HbA1c Wert durchgeführt (z.B. mit dem PPS (per protocol set) und den FAS completers; mit MMRM (mixed model for repeated measures). Zusätzlich wurden Responderanalysen für den HbA1c durchgeführt.</p> <p>Für den Plasma-Glukosewert (nüchtern) wurden explorativ vergleichbare Kovarianzanalysen wie für den HbA1c durchgeführt.</p> <p>Für die Gewichtsveränderung und für bestimmte weitere Endpunkte wurden die Observerd Cases (OC) ausgewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am treated set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden für die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit nicht angerechnet.</p> <p>Für die Auswertung der Daten wurden in der Regel deskriptive Statistiken berechnet. Für Hypoglykämien wurden auch logistische Regression und Kaplan-Meier Analyse durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Veränderung des HbA1c-Werts wurden Subgruppenanalysen nach Ausgangs-HbA1c, Region, Alter, Geschlecht, Rasse, ethnische Zugehörigkeit, BMI, Diabetesdauer, Vorliegen eines metabolischen Syndroms bei Screening, HOMA-IR, HOMA-%B durchgeführt.</p> <p>Für das Auftreten hypoglykämischer Events wurden auch Subgruppen-Analysen durchgeführt.</p> <p>Weitere adjustierte Analysen als unter Item 12a beschrieben wurden nicht durchgeführt.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linagliptin: 793 ○ Placebo: 265 <p>b) Treated Set</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linagliptin: 792 ○ Placebo: 263 <p>c) Full analysis set</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Linagliptin: 778 ○ Placebo: 262
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Das TS (treated set) ist im Vergleich zum randomised set um 2 Patienten aus der Placebo-Gruppe und 1 Patienten aus der Linagliptin-Gruppe reduziert, da diese Patienten keine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Das FAS (full analysis set) ist um 1 weiteren Patienten aus der Placebo-Gruppe und 14 weitere Patienten aus der Linagliptin-Gruppe reduziert, da für diese Patienten nicht die erforderlichen Daten vorhanden waren (Baseline HbA1c Messwert und HbA1c Messwert während der Behandlung).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		58 (Linagliptin) bzw. 21 (Placebo) Patienten haben die Therapie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch waren: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (n=23 bzw. 5) • Fehlende Wirkung (n=2 bzw. 4) • Nichtbefolgung des Prüfplans (n=19 bzw. 4) • Weitere Medikamenteneinnahme abgelehnt (n=14 bzw. 8)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde von Februar 2008 bis Mai 2009 durchgeführt. Die Nachbeobachtungsphase war 1 Woche.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Quelle: CSR 1218.18

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Quelle: CSR 1218.18

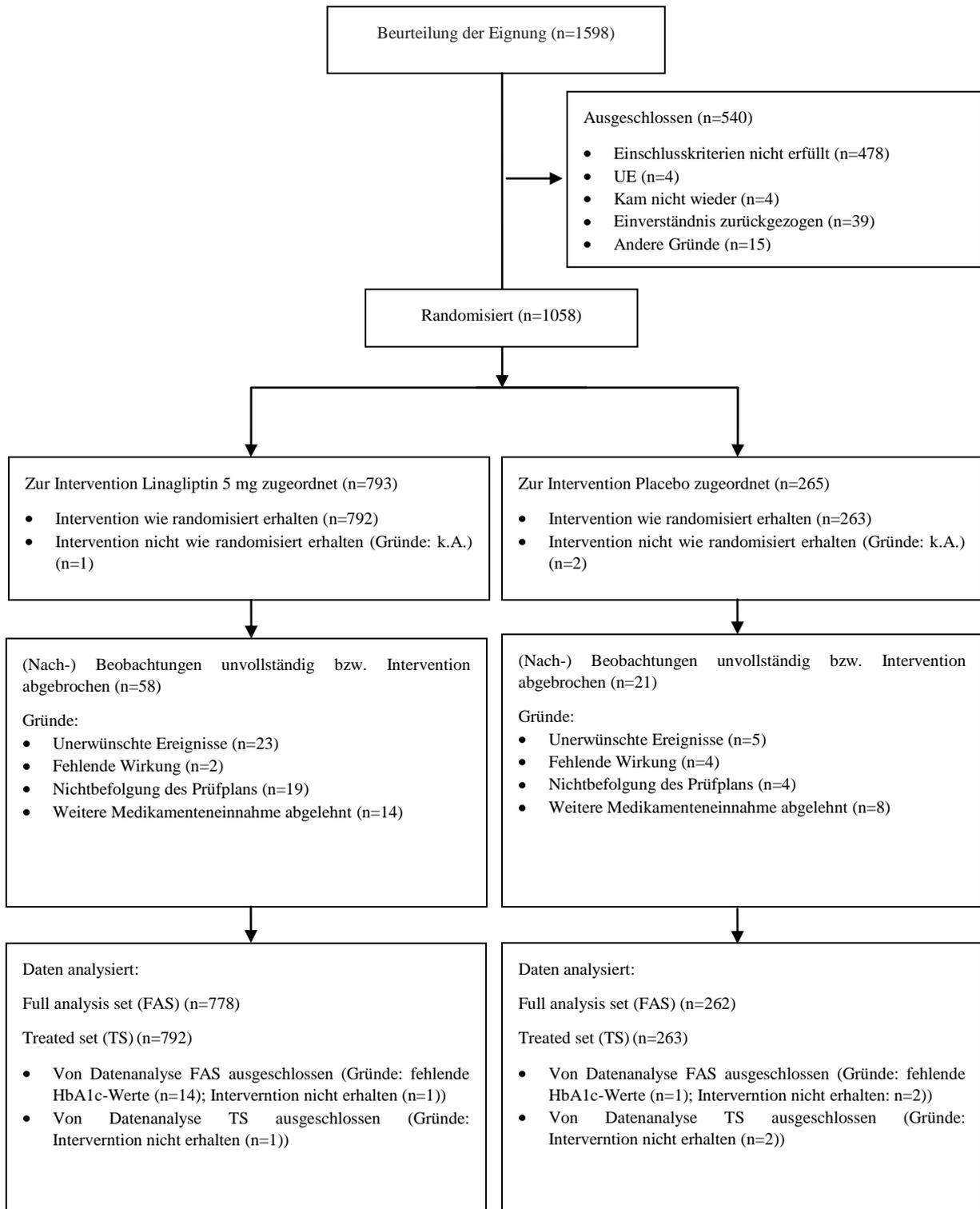


Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hermansen 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist die Erhebung von Wirksamkeit und Sicherheit bei einer 24-wöchigen Behandlung mit Sitagliptin, einem hoch-selektiven, oralen DPP-4-Hemmer an einem Patientenkollektiv mit ungenügender Blutzucker-Kontrolle unter Begleitmedikation von Glimiperid ± Metformin. Keine Angabe zu Hypothesen Nachfolgend wird nur das relevante Stratum 2 (Sitagliptin bzw. Placebo in Kombination mit Metformin und Glimiperid) während der relevanten Studiendauer (24 Wochen) beschrieben.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, randomisierte, doppelblinde Parallel-Gruppenstudie mit einfach verblindeter Run-In-Phase und doppelblinder Behandlungsphase 1:1 Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<i>Einschlusskriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen zwischen 18 und 75 Jahren mit Typ 2 Diabetes, bei denen trotz Glimiperid allein oder in Kombination mit Metformin eine ungenügende Blutzuckerkontrolle (HbA1c >7,5% und <10,5%) vorliegt • Patienten wurden vorher mit Glimiperid ± Metformin behandelt • Patienten nehmen bereits andere orale Anti-Diabetika ein (Mono-, Kombinations- oder Drittlinien-Therapie) • Patienten nehmen keine oralen Anti-Diabetika ein (Mindestdauer: 8 Wochen vor Studienbeginn) <i>Ausschlusskriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Typ 1 Diabetes • Patienten wurden mit Insulin behandelt und haben Mindestabstand von 8 Wochen zum Studienbeginn nicht eingehalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion • Überempfindlichkeit, Intoleranz oder Kontraindikation auf Glimepirid, Sulfonylharnstoffe, Metformin oder Pioglitazon
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale Studie mit 27 Studienzentren in den USA, 25 Zentren in 11 europäischen Ländern und 22 Zentren in 11 weiteren Ländern in der Welt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Glimepirid (≥ 4mg/Tag) + Metformin (≥ 1500 mg/Tag) + Sitagliptin (100 mg/Tag) (oral) • Kontrollgruppe: Glimepirid (≥ 4mg/Tag) + Metformin (≥ 1500 mg/Tag) + Placebo (oral) • Rescue-Therapie: Pioglitazon
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA1c-Wert nach 24 Wochen <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Nüchternblutzuckers nach 24 Wochen • Prozentuale Änderung Lipidparameter (z.B. (Cholesterin-Werte) nach 24 Wochen • HOMA-β nach 24 Wochen • HOMA-IR nach 24 Wochen • QUICKI nach 24 Wochen <p>Verträglichkeit/Sicherheit nach 24 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung, Kontrolle der Vital-Parameter, Kontrolle der Laborwerte, Monitoring der unerwünschten Ereignisse inklusive Hypoglykämien und Körpergewicht
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Studiendesign wurde so angelegt, dass ein 0,5%-iger Unterschied im HbA1c-Wert nach 24 Wochen zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe in einem 2-seitigen Test ($\alpha = 0,05$) mit einer statistischen Power von $>99\%$ für die gesamte Kohorte und $>90\%$ für jedes Stratum festgestellt werden konnte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angabe
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 durch ein interaktives, sprachgestütztes Computersystem (IVRS) in 2 Blöcke randomisiert
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 Gruppenzuteilung erfolgte durch ein IVRS. Darüberhinaus fehlen die Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie; a) Patienten waren verblindet b) Behandler waren verblindet c) Personen, die die Zielgrößen erhoben (Patienten, Behandler, Labor) waren verblindet Folgende Angaben zur Umsetzung der Verblindung liegen vor: Die Gruppenzuteilung erfolgte durch ein IVRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angabe
12	Statistische Methoden	

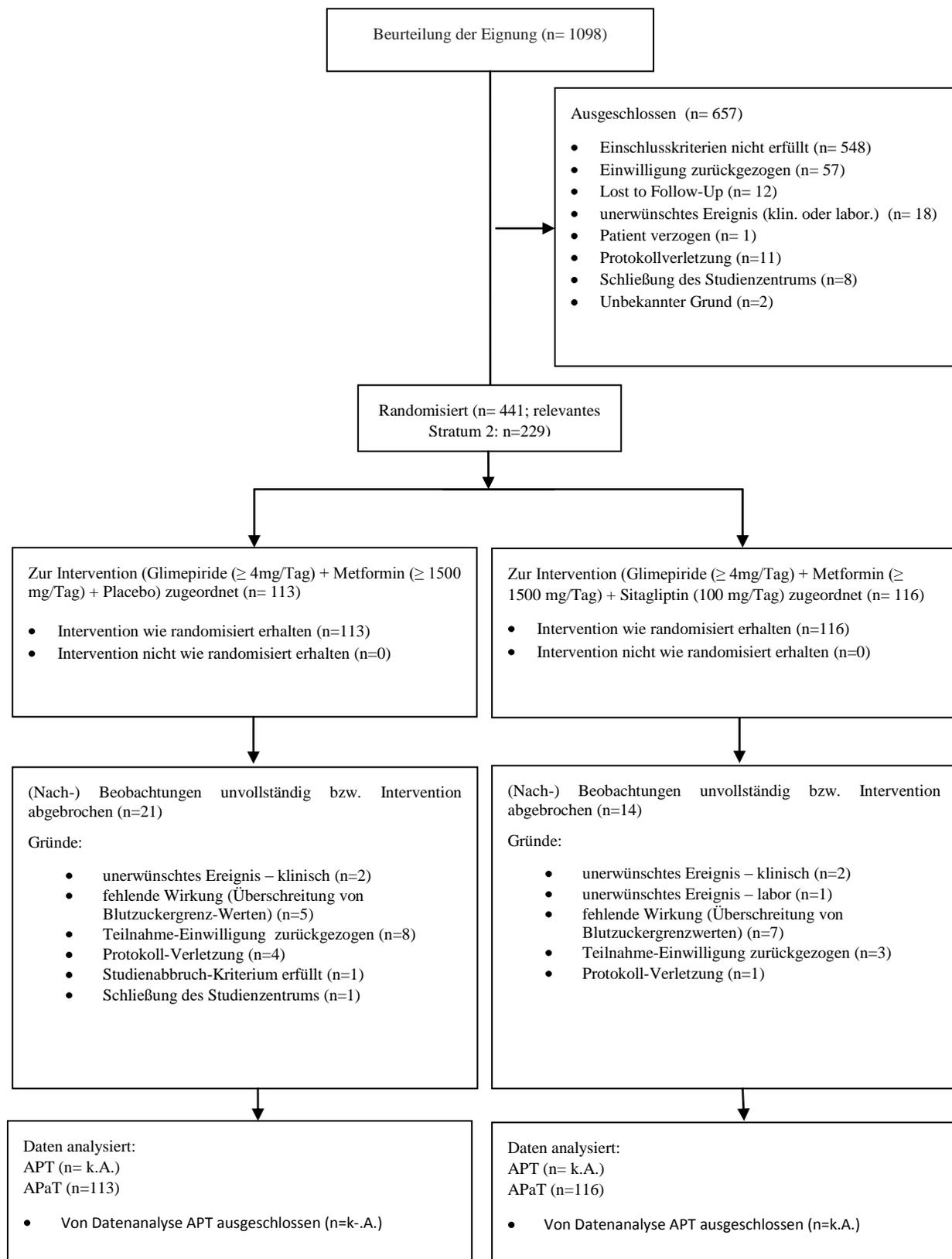
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeits-Analysen wurden mit der APT-Population durchgeführt (APT: alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline- und Post-Baseline-Messwert vorliegt) Der Primäre Endpunkt wurde mittels ANCOVA (Kovarianz-Analyse) analysiert. Die Modelle wurden für die Faktoren Baseline-HbA1c-Wert und Stratum adjustiert.</p> <p>Für alle Wirksamkeits-Endpunkte wurden fehlende Werte mittels LOCF (last-observation carried-forward) fortgeschrieben. Um Confounding der Rescue-Therapie zu vermeiden, wurden Werte nach Beginn der Rescue-Therapie als fehlend betrachtet. Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe wurden mittels Kleinste-Quadrate-Schätzung auf ihre Signifikanz überprüft.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c < 7% wurde zwischen den beiden Gruppen verglichen.</p> <p>Sicherheit: Sicherheits-Analysen wurden mit der APaT-Population durchgeführt (APaT: alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben). Werte nach Beginn der Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>UEs, Laborwerte, Vitalzeichen, EKG, Körpergewicht wurden erhoben.</p> <p>Für Hypoglykämien; Körpergewicht und bestimmte gastrointestinale UEs wurde auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen getestet.</p> <p>Werte werden für gesamte Kohorte und die beiden Strata ausgewiesen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppen wurde mittels ANCOVA (Kovarianz-Analyse) für den Endpunkt HbA1c analysiert für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Begleiterkrankungen, Baseline-HbA1c, Vorbehandlung des Typ 2 Diabetes mellitus, ethnische Zugehörigkeit, BMI, HOMA-IR, HOMA-β.</p> <p>Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe wurden mittels Kleinste-Quadrate-Schätzung auf ihre Signifikanz überprüft. Weitere adjustierte Analysen als die unter Item 12 a und 12 b dargestellt wurden nicht beschrieben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl randomisierte Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin: 116 • Placebo: 113 <p>b) Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalyse (APaT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin: 116 • Placebo: 113 <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (APT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin: 115 bzw. 114 (inkonsistente Angaben) • Placebo: 105-109
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Es gibt keine Angaben dazu, wie viele Patienten aus dem APT-Set ausgeschlossen wurden.</p> <p>14 (Sitagliptin) bzw. 21 (Placebo) Patienten haben die Therapie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin <ul style="list-style-type: none"> n = 2 (unerwünschtes Ereignis - klinisch) n = 1 (unerwünschtes Ereignis – labor) n = 7 (Überschreitung von Blutzuckergrenzwerten) n = 3 (Rückzug der Teilnahme-Einwilligung) n = 1 (Protokoll-Verletzung) • Placebo <ul style="list-style-type: none"> n = 2 (unerwünschtes Ereignis - klinisch) n = 5 (Überschreitung von Blutzuckergrenzwerten) n = 8 (Rückzug der Teilnahme-Einwilligung) n = 4 (Protokoll-Verletzung) n = 1 (Studienabbruch-Kriterium erfüllt) n = 1 (Schließung des Studienorts)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 27.04.2005 bis 9.01.2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Quelle: Hermansen 2007

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Quelle: Hermansen 2007



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.50

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: 1218.50

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50 (Interim Analysis) Revision 1. Document number: U10-1277-02. Data on file. (2010). 2010.	C
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50 (Interim Analysis) Revision 1. Appendices. Document number: U10-1277-02. Data on file. (2010). 2010.	
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50. Document number: U11-1519-01. Data on file. (2011). 2011.	D
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50. Appendices. Document number: U11-1519-01. Data on file. (2011). 2011.	

<p>Clinicaltrials.gov. A Randomised,db,Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00740051?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=20 2011 (16.6.2011).</p>	E
<p>WHO - international clinical trials registry platform. Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00740051 2011 (16.6.2011).</p>	F

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:

Randomisierte, kontrollierte Studie
C

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:

Mit dem IVRS/IWRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im ISF sind detailliertere Informationen dazu dargestellt.

Eine Stratifizierung erfolgte auf Basis

- des HbA1c Wertes zu Beginn der Run-In-Phase (<8.5% versus ≥8.5%),
- der Anzahl der vorherigen Antidiabetika (keine, Monotherapie),
- der Gründe für die Metformin-Unverträglichkeit

C

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:

Nicht zutreffend

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:

Nicht zutreffend

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 Run-In Phase wurde offen durchgeführt.

Die randomisierte Phase erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde.

Arzt und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]

Laborwerte wurden in drei Zentral-Laboren ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber dem oben Gesagten.

C

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 Run-In Phase wurde open-label durchgeführt.

Die randomisierte Phase (nach Arztbesuch Nr 3) erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code.

Arzt und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]

Laborwerte wurden in drei Zentral-Laboren ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber dem oben Gesagten.

C

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 finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, D, E, F

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*

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

- 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:

Die Studie war in 2 Abschnitten geplant:

1. Teil: Ergebnisse nach 18 Wochen mit einer Auswertung in einer Interimsanalyse. Die Studie wurde danach noch weitere 34 Wochen durchgeführt.
2. Teil: Ergebnisse nach 52 Wochen mit einer Auswertung in einer finalen Analyse

Das FAS ist in beiden Analysen (Interim und Final) identisch.

Für den Endbericht erfolgte eine Re-Analyse zum primären Endpunkt. Obwohl die Ergebnisse numerisch leicht unterschiedlich sind zu denen aus der Interimsanalyse, ändern sie nichts an den Schlussfolgerungen aus dem Interim-Report. Die Unterschiede werden im Abschlussbericht der Studie exakt beschrieben und beeinflussen das Verzerrungspotenzial nicht.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

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: 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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

C

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,

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

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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,

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

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 Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Hypoglykämien sind im CSR als relevante UEs beschrieben und genau definiert. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend; gesamt I)

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set. Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Hypoglykämien sind im CSR als relevante UEs beschrieben und genau definiert.
Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, D, E, F

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.
C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende; gesamt II)

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, D, E, F

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen..
C, D, E; F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (schwere/schwerwiegend gesamt)

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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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 %; in IQWiG-Diabetes-Bewertungen: Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 10 % UND Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteil zwischen den Behandlungsgruppen < 5%-Punkte) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

- 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 Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Hypoglykämien sind im CSR als relevante UEs beschrieben und genau definiert. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

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:

Keine Unterschiede der Ergebnisse in der Interimsanalyse und im Ergebnisbericht. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)

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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

C

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:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten

C

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 zugewiesene 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 Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, D, E, F

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
C, D, E; F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (Therapieabbruch)

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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten

C

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:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (unerwünschte kardiale Ereignisse)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten

C

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,

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

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 Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten.

C

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 zugewiesene 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 Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, D, E, F

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (Gewichtsveränderung)**41. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten.

C

42. 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:

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

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

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

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

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

Der Endpunkt war definiert als Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 18. Das Körpergewicht wurde nur am Anfang und Ende der doppelblinden Behandlungsphase ermittelt. Die Auswertung erfolgte auf Basis FAS (Full Analysis Set: 73 Placebo vs. 147 Linagliptin). LOCF wurde nicht angewendet. In die Auswertung gingen 53 Placebo- vs. 147 Linagliptinpatienten ein. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10%.

C

43. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

44. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, D, E, F

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS) [Placebo: n= 73; Linagliptin: n= 147]. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

C

Endpunkt: HbA1c**45. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Dass das Laborpersonal verblindet war, wird zwar nicht explizit erwähnt, es ergibt sich aber aus den Angaben zur Verblindung im Studienbericht.

C

46. 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

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

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 Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis des Full Analysis Set (FAS). In die Auswertung gingen 73 Placebo- vs. 147 Linagliptinpatienten ein. LOCF wurde umgesetzt.

C

47. 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:

Der HbA1c Wert wurde auch im Studienregister (clinicaltrials.gov) als primärer Endpunkt angegeben.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

48. 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:

Für den Endbericht erfolgte eine Re-Analyse zum primären Endpunkt. Obwohl die Ergebnisse numerisch leicht unterschiedlich sind zu denen aus der Interimsanalyse, ändern sie nichts an den Schlussfolgerungen aus dem Interim-Report. Die Unterschiede werden im Abschlussbericht der Studie exakt beschrieben und beeinflussen das Verzerrungspotenzial nicht.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Lebensqualität

49. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

Patient füllte Fragebogen aus.

C

50. 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 Auswertung dieser Selbstbeurteilungsskala erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben (76 Placebo vs. 151 Linagliptin). In die Auswertung gingen 65 Placebo- vs. 134 Linagliptinpatienten (observed cases) ein.

LOCF wurde nicht angewendet. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10%.

C

51. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

52. 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:

EQ-5D ist aufgeteilt in 5 Items und VAS; die Ergebnisse des VAS werden dargestellt. Für die 5 Items wurde kein aggregiertes Ergebnis berichtet. Weitere Analysen waren im Rahmen dieser Studie nicht geplant, sie werden dem Prüfplan entsprechend Teil eines pharmakoökonomischen Berichts sein. Es besteht kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

C, D, E, F

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung bezieht sich auf die VAS-Ergebnisse des EQ-5D. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in der Placebogruppe > 10%). Die übrigen angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

C

Endpunkt: Stationäre Behandlung jeglicher Ursache - Hospitalisierungen

53. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten

C

54. 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:

Der Endpunkt Hospitalisierung wurde im Rahmen der Auswertung der schwerwiegenden UEs erhoben.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 76 Placebo- vs. 151 Linagliptinpatienten ein.

C

55. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, D, E, F

56. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, D, E, F

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.17

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: 1218.17

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.17 Revision 1. Document number: U09-2533-02. Data on file. (2010). 2010. Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.17 Revision 1. Appendices. Document number: U09-2533-02. Data on file. (2010). 2010.	C
Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of BI 1356 (Linagliptin) vs. Placebo Added to Metformin Background Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00601250?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=10%20 2011 (16.6.2011). Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of BI 1356 (Linagliptin) vs. Placebo Added to Metformin Background Therapy in Patients With Type 2 Diabetes (study results). URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00601250?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=10	O

Taskinen M, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2011; 13(1):65-74.	Q
---	---

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:

Randomisierte, kontrollierte Studie
C

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 Randomisierung war 3:1 (Linagliptin:Placebo).
„Computer-generated random sequence“
C

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:

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

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

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (interactive voice response system, IVRS). Die Prüfmedikation war mit Nummern versehen. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).

C

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).

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

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:

Nicht zutreffend

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Die Verblindung wurde durch äußerlich identische Versuchsmedikation (Linagliptin 5 mg oder Placebo) gewährleistet.

C

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Die Verblindung wurde durch äußerlich identische Versuchsmedikation (Linagliptin 5 mg oder Placebo) gewährleistet.

C

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 finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, O, Q

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:

Insbesondere hinsichtlich Begleiterkrankungen, diabetesspezifischer Begleitdiagnosen, Vorbehandlung und Begleittherapie während der Studienteilnahme bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Der Patientenfluss war transparent.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

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: 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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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,

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

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (Schwer/schwerwiegend gesamt)

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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

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

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende; gesamt I)

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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.

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

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende; gesamt II)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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 Gruppeneinteilung 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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,

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

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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 zugeweilte 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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (Therapieabbruch)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (unerwünschte kardiale Ereignisse)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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,

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

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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 zugeweilte 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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, O, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (Gewichtsveränderung)**41. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

42. 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 Auswertung erfolgte auf Basis FAS (Full Analysis Set: 175 Placebo vs. 513 Linagliptin). LOCF wurde nicht angewendet. In die Auswertung gingen 133 Placebo- vs. 452 Linagliptinpatienten (observed cases) ein. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10%.

C

43. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

44. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS) [Placebo: n=133; Linagliptin: n=452]. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Therapiezufriedenheit**45. 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

Der Patient füllt den DTSQs selbst aus. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

46. 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.

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

- 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 Auswertung erfolgte auf Basis FAS (Full Analysis Set: 175 Placebo vs. 513 Linagliptin). LOCF wurde nicht angewendet. In die Auswertung gingen 167 Placebo- vs. 497 Linagliptinpatienten ein. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen unter 10%.

C

47. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

48. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: HbA1c

49. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

Dass das Laborpersonal verblindet war, wird zwar nicht explizit erwähnt, es ergibt sich aber aus den Angaben zur Verblindung im Studienbericht.

C

50. 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).

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

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 Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis des Full Analysis Set (FAS: 513 Placebo vs. 175 Linagliptin). In die Auswertung gingen 175 Placebo- vs. 513 Linagliptinpatienten ein. LOCF wurde umgesetzt.

C

51. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

52. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Lebensqualität

53. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

Der Fragebogen wurde vom Patienten selbst ausgefüllt.

C

54. 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 Auswertung dieser Selbstbeurteilungsskala erfolgte auf Basis des FAS (Full Analysis Set: 175 Placebo vs. 513 Linagliptin). In die Auswertung gingen 171 Placebo- vs. 500 Linagliptinpatienten ein.

Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen unter 10%.

C

55. 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:

EQ-5D ist aufgeteilt in 5 Items und VAS; die Ergebnisse des VAS werden dargestellt. Für die 5 Items wurde kein aggregiertes Ergebnis berichtet. Weitere Analysen waren im Rahmen dieser Studie nicht geplant, sie werden dem Prüfplan entsprechend Teil eines pharmakoökonomischen Berichts sein.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, O, Q

56. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, O, Q

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.

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

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

57. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

58. 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. Therapieabbrucher 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:

Der Endpunkt Hospitalisierung wurde im Rahmen der schwerwiegenden UEs erhoben. Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am Treated Set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 177 Placebo- vs. 523 Linagliptinpatienten ein.

C

59. 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.

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

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, O, Q

60. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
C, O, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Charbonnel 2006

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: Charbonnel 2006**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. <i>Diabetes Care</i> 2006; 29(12):2638-2643.</p> <p>Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone - Data supplement. URL: http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2006/11/28/29.12.2638.DC1/PG2638OnlineAppendixRevised.pdf 2006 (9.8.2011).</p>	E
<p>Clinicaltrials.gov. Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00086515?term=MK-0431-020&rank=1 2011 (16.6.2011).</p> <p>Clinicaltrials.gov. Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED) (study results). URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00086515?term=MK-0431-020&rank=1 2011 (16.6.2011).</p>	F
<p>WHO - international clinical trials registry platform. Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00086515 2011 (16.6.2011).</p>	G

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:

Randomisierte, kontrollierte Studie
E

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 Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz werden jedoch nicht gemacht.
E, F, G

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:

Nicht zutreffend

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:

In den Studienunterlagen findet sich kein Hinweis, ob die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte.

E, F, G

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).

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

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:

Nicht zutreffend

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 während der 24-wöchigen Therapiephase mit Sitagliptin oder Placebo verblindet.

E, F, G

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:

Behandler und Laborpersonal waren während der 24-wöchigen Therapiephase mit Sitagliptin oder Placebo verblindet.

E, F, G

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 finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G

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:

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

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: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)**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

Hypoglykämien wurden im Rahmen des Safety Monitorng erhoben, Es fehlen genaue Angaben dazu, wie Hypoglykämien definiert und erhoben wurden. Da in dieser Studie sowohl Patienten, als auch das Studienpersonal verblindet waren, ist davon auszugehen, dass der Endpunkt verblindet erhoben wurde.

E, F, G

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. Therapieabbrucher 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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der APaT Population (all-patients-as-treated) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 237 Placebo- vs. 464 Sitagliptinpatienten ein. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt.

E

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:

Die Häufigkeit von Hypoglykämien wird berichtet. Allerdings wird nicht berichtet, wie der Endpunkt definiert und erhoben wurde. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

E, F, G

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E,F,G

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

E, F, G

Endpunkt: UE (Therapieabbruch)**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:

Da in dieser Studie sowohl Patienten, als auch das Studienpersonal verblindet waren, ist davon auszugehen, dass der Endpunkt verblindet erhoben wurde.

E, F, G

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:

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

- 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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der APaT Population (all-patients-as-treated) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 237 Placebo- vs. 464 Sitagliptinpatienten ein.

E

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung
E, F, G

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE(Gewichtsveränderung)**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

Da in dieser Studie sowohl Patienten, als auch das Studienpersonal verblindet waren, ist davon auszugehen, dass der Endpunkt verblindet erhoben wurde.

E, F, G

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der APaT Population (all-patients-as-treated) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 237 Placebo- vs. 464 Sitagliptinpatienten ein.

E

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:

Der Endpunkt Gewichtsveränderung wird in Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Ergebnisse werden unvollständig berichtet: es wird die mittlere Gewichtsabnahme in beiden Gruppen von 0,6-0,7 kg ohne Angaben bzgl. Zugehörigkeit der Werte zu den Behandlungsgruppen, ein gemeinsamer p-Wert für die Gewichtsabnahme während der Studie sowie ein p-Wert für die Differenz der Mittelwerte zwischen den Gruppen berichtet, es werden jedoch keine Angaben zur Varianz der entsprechenden Werte gemacht. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind.

E

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G

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:

In der Studie Charbonnel 2006 wurde der Endpunkt Gewichtsveränderung im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse bzgl. des Endpunktes UE (Gewichtsveränderung) sind in Studie Charbonnel 2006 nur unzureichend berichtet. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird daher bei dieser Studie als hoch eingestuft.

Endpunkt: HbA1c**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

Das Laborpersonal in der Studie war bzgl. der Behandlung verblindet.
E, F, G

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurde die „all-patients-treated“ (APT) ausgewertet. In die Auswertung gingen 224 Placebo- vs. 453 Sitagliptinpatienten ein. Fehlende Werte wurden durch Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes (LOCF) ersetzt.

E

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:

Es handelt sich hier um den primären Zielparameter, die Analyse erfolgte wie im Methodenteil definiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

E, F, G

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Scott 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: Scott 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS, Sitagliptin S. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism 2008; 10(10):959-969.	J
Clinicaltrials.gov. Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801) (study results). URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00541775?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=81&sect=X6015%23outcome1 2011 (16.6.2011).	K
Clinicaltrials.gov. Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541775?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=81 2011 (16.6.2011).	
WHO - international clinical trials registry platform. Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00541775 2011 (16.6.2011).	L

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:

Randomisierte, kontrollierte Studie
J

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 Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, allerdings fehlen Angaben über die Erzeugung der Randomisierungssequenz.
J

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:

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

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

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

Eine Verdeckung der Gruppenzuteilung erfolgt durch die Verwendung äußerlich identischer Studienmedikation:

- Tablette 100 mg Sitagliptin
- Tablette 8 mg Rosiglitazon
- Tablette ohne Wirkstoff (Placebo)

Weitere Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen.

J, L

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:

Nicht zutreffend

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 2-wöchige Placebo-Run-in-Phase war einfachblind. Die 18-wöchige Behandlungsphase wurde doppelt verblindet durchgeführt.

J, L

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 2-wöchige Placebo-Run-in-Phase war einfachblind. Die 18-wöchige Behandlungsphase wurde doppelt verblindet durchgeführt.

J, L

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 finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
J, K, L

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

J, K, L

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

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: 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

Die 2-wöchige Placebo-Run-in-Phase war einfachblind. Die 18-wöchige Behandlungsphase wurde doppelt verblindet durchgeführt.
J, K, L

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der APaT Population (all-patients-as-treated) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltete, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 91 Placebo- vs. 94 Sitagliptinpatienten ein.

J

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:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

J, K, L

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

J, K, L

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)

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

Da es bei der Studie Scott 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

J, K, L

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).

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

- 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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der APaT Population (all-patients-as-treated) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 91 Placebo- vs. 94 Sitagliptinpatienten ein.

J

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:

Die Häufigkeit von Hypoglykämien wird berichtet. Allerdings wird nicht berichtet, wie der Endpunkt definiert und erhoben wurde.

J, L

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

J, K, L

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: SUE (schwerwiegende 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

Die 2-wöchige Placebo-Run-in-Phase war einfachblind. Die 18-wöchige Behandlungsphase wurde doppelt verblindet durchgeführt.

J, K, L

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der APaT Population (all-patients-as-treated) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 91 Placebo- vs. 94 Sitagliptinpatienten ein.

J

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:

Schwerwiegende UE werden nach Systemorganklassen aufgeführt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

J, K, L

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

J, K, L

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (Therapieabbruch)**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 2-wöchige Placebo-Run-in-Phase war einfachblind. Die 18-wöchige Behandlungsphase wurde doppelt verblindet durchgeführt.
J, K, L

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der APaT Population (all-patients-as-treated) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltete, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 91 Placebo- vs. 94 Sitagliptinpatienten ein.

J

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:

Zahl der Abbrüche und Abbruchgründe werden angegeben.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

J

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

J, K, L

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (Gewichtsveränderung)

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

Die 2-wöchige Placebo-Run-in-Phase war einfachblind. Die 18-wöchige Behandlungsphase wurde doppelt verblindet durchgeführt.

J, K, L

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:

Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der APaT Population (all-patients-as-treated) durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 91 Placebo- vs. 94 Sitagliptinpatienten ein.

J

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:

Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
J, K, L

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

J, K, L

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: HbA1c

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

Da es bei der Studie Scott 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

J, K, L

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:

Die primäre Analyse erfolgte auf der Basis der all-treated population (ATP), die alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und bei denen ein Ausgangswert und zumindest eine weiterer Wert vorlag. In die Auswertung gingen 88 Placebo- vs. 91 Sitagliptinpatienten ein. Fehlende Werte wurden durch Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes (LOCF) ersetzt.

J

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:

Es handelt sich hier um den primären Zielparameter, die Analyse erfolgte wie im Methodenteil definiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

J, K, L

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

J, K, L

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

J, K, L

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Raz 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: Raz 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION 2008; 24(2):537-550.	A
Clinicaltrials.gov. Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (study results). URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00337610?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=86 2011 (16.6.2011).	B
Clinicaltrials.gov. Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337610?term=MK0431+OR+MK+0431+OR+Sitagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=86 2011 (16.6.2011).	
WHO - international clinical trials registry platform. Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00337610 2011 (16.6.2011).	C

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:

Randomisierte, kontrollierte Studie

A

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:

Es handelte sich um eine computergenerierte 1:1-Randomisierung.

A

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:

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

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

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

Angaben über die Verdeckung der Gruppenzuteilung werden nicht gemacht.
A, B, C

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:

Nicht zutreffend

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 Placebo-Run-in-Phase war einfachblind. Die 30-wöchige Behandlungsphase wurde doppelblind durchgeführt
A, B, C

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 Placebo-Run-in-Phase war einfachblind. Die 30-wöchige Behandlungsphase wurde doppelblind durchgeführt.
A, B, C

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

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

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 finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

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: 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

Da es bei der Studie Raz 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Analysen zur Arzneimittel-Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der all-patients-as-treated (APAT) Population durchgeführt. Die APAT umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 94 Placebo- vs. 96 Sitagliptinpatienten ein.

A

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:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)

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

Da es bei der Studie Raz 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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:

Analysen zur Arzneimittel-Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der all-patients-as-treated (APAT) Population durchgeführt. Die APAT umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 94 Placebo- vs. 96 Sitagliptinpatienten ein.

A

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:

Es wurde keine Definition der Hypoglykämien angegeben.

Hypoglykämien, soweit sie als unerwünschtes Ereignis bewertet wurden (n=1 in der Sitagliptin-Gruppe), werden berichtet. Es gibt jedoch Hinweise auf nicht als UE eingestufte Hypoglykämien („There were few events of hypoglycemia with sitagliptin treatment“).

A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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:

In der Studie Raz 2008 wurden Hypoglykämien im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Es gibt Inkonsistenzen bzgl. der Hypoglykämien. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: SUE (schwerwiegende 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

Da es bei der Studie Raz 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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:

Analysen zur Arzneimittel-Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der all-patients-as-treated (APAT) Population durchgeführt. Die APAT umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 94 Placebo- vs. 96 Sitagliptinpatienten ein. Dies entspricht der Anzahl der randomisierten Patienten in der jeweiligen Gruppe A

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:

Schwerwiegende UE werden nach Systemorganklassen aufgeführt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (Therapieabbruch)

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

Da es bei der Studie Raz 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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:

Analysen zur Arzneimittel-Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der all-patients-as-treated (APAT) Population durchgeführt. Die APAT umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 94 Placebo- vs. 96 Sitagliptinpatienten ein. Dies entspricht der Anzahl der randomisierten Patienten in der jeweiligen Gruppe.

A

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:

Zahl der Abbrüche und der Abbruchgründe werden angegeben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (Gewichtsveränderung)

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

Da es bei der Studie Raz 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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:

Analysen zur Arzneimittel-Sicherheit und Verträglichkeit wurden an der all-patients-as-treated (APAT) Population durchgeführt. Die APAT umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 94 Placebo- vs. 96 Sitagliptinpatienten ein. Dies entspricht der Anzahl der randomisierten Patienten in der jeweiligen Gruppe.

A

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:

Die Angaben sind unvollständig. Für beide Behandlungsgruppen werden Mittelwerte für eine Gewichtsreduktion angegeben; Konfidenzintervalle und p-Werte werden nicht berichtet.

A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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:

In der Studie Raz 2008 wurde der Endpunkt Gewichtsveränderung im Rahmen des Safety Monitoring erfasst. Die Studie ist doppelblind, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse bzgl. des Endpunktes UE (Gewichtsveränderung) sind in Studie Raz 2008 nur unzureichend berichtet. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird daher bei dieser Studie als hoch eingestuft.

Endpunkt: HbA1c

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

Da es bei der Studie Raz 2008 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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 Gruppeneinteilung 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

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

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 primäre Analyse erfolgte am Full Analysis Set (FAS), das alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag. In die Auswertung gingen 92 Placebo- vs. 95 Sitagliptinpatienten ein. Fehlende Werte wurden durch Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes (LOCF) ersetzt.

A

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:

HbA1c-Werte für die Subgruppen wurden nicht komplett berichtet (Werte für die Subgruppen „race“ und „proinsulin/insulin ratio“ fehlen).

A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.18

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: 1218.18

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010). 2010.	C
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Appendices. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010). 2010.	
Clinicaltrials.gov. BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00602472?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=6 2011 (16.6.2011).	P
Clinicaltrials.gov. BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes (study results). URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00602472?term=BI+1356+OR+BI1356+OR+Linagliptin&type=Intr&cond=diabetes&phase=123&rank=6 2011 (16.6.2011).	

Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2011.	Q
--	---

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:

Randomisierte, kontrollierte Studie
C

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 Randomisierung war 3:1 (Linagliptin:Placebo).
„Computer-generated random sequence“
C

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:

Nicht zutreffend

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 erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (interactive voice response system, IVRS). Die Prüfmedikation war mit Nummern versehen. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).

C

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:

Nicht zutreffend

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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 finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

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: 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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

C

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Die Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des Treated Set (TS). Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C, P

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,

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

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 Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des TS. Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (Schwer/schwerwiegend, gesamt)**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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten
C, P

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:

Die Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des TS. Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend; gesamt I)

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.
C

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:

Die Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des TS. Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend; gesamt II)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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,

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

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 Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des TS. Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten
C

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:

Die Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des TS. Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Die Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des TS. Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: UE (Therapieabbruch)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten .

C

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,

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

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 Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des TS. Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: UE (unerwünschte kardiale Ereignisse)**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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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:

Die Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des TS. Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)

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

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

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

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

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 Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des Treated Set (TS). Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein.

C

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: Therapiezufriedenheit**41. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten.

Der Fragebogen wurde vom Patienten ausgefüllt.

C

42. 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 Gruppeneinteilung 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 Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (Full Analysis Set: 262 Placebo vs. 778 Linagliptin. In die Auswertung gingen 254 Placebo- vs. 752 Linagliptinpatienten ein. Es erfolgte kein LOCF. Dennoch ist der Nichtberücksichtigungsanteil beider Gruppen <10%.

C

43. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

44. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: UE (Gewichtsveränderung)

45. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten.

C

46. 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.

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

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (Full Analysis Set: 262 Placebo vs. 778 Linagliptin. In die Auswertung gingen 222 Placebo- vs. 714 Linagliptinpatienten ein. Es erfolgte kein LOCF. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Placebogruppe ist >10%.

C

47. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

48. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS) [Placebo: n= 262; Linagliptin: n=778]. Nichtberücksichtigungsanteil im Placeboarm lag über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Endpunkt: HbA1c

49. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.
C, P

50. 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 zugewiesene 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 Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des Full Analysis Set (FAS). In die Auswertung gingen 262 Placebo- vs. 778 Linagliptinpatienten ein. LOCF wurde umgesetzt.

C, P

51. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, P, Q

52. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: Lebensqualität

53. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

Der Fragebogen wurde vom Patienten ausgefüllt.

C

54. 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 Auswertung der Endpunkte erfolgt auf Basis des FAS (Full Analysis Set: 262 Placebo vs. 778 Linagliptin. In die Auswertung gingen 256 Placebo- vs. 753 Linagliptinpatienten ein. Der Nichtberücksichtigungsanteil ist in beiden Gruppen < 10%.

C

55. 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:

EQ-5D ist aufgeteilt in 5 Items und VAS; die Ergebnisse des VAS werden dargestellt. Für die 5 Items wurde kein aggregiertes Ergebnis berichtet. Weitere Analysen waren im Rahmen dieser Studie nicht geplant, sie werden dem Prüfplan

entsprechend Teil eines pharmakoökonomischen Berichts sein.
Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
C, P, Q

56. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Endpunkt: Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

57. 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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

C

58. 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

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

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 Auswertung des Endpunkts Hospitalisierung erfolgt im Rahmen der Safety-Auswertung auf Basis des Treated Set (TS). Das TS umfasste all die Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 263 Placebo- vs. 792 Linagliptinpatienten ein.

C

59. 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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

C, P, Q

60. 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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

C, P, Q

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig war.

Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hermansen 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: Hermansen 2007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle:	Kürzel:
Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes, obesity & metabolism 2007; 9(5):733-745.	A
Clinicaltrials.gov. Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035) (study results). URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00106704?term=MK-0431-035&rank=1 2011 (16.6.2011).	B
Clinicaltrials.gov. Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106704?term=MK-0431-035&rank=1 2011 (16.6.2011).	
WHO - international clinical trials registry platform. Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00106704 2011 (16.6.2011).	C

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:

Randomisierte, kontrollierte Studie

A

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

A

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:

Nicht zutreffend

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 verdeckt mittels einem interaktiven, sprachgestütztem Computersystem (IVRS).

A

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.

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

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:

Nicht zutreffend

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 wird als doppelblind beschrieben.

A, B, C

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 wird als doppelblind beschrieben.

A, B, C

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:

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

- *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:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich 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 finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

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: 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

Da es bei der Studie Hermansen 2007 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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 Ergebnisse wurden auf Basis der APaT-Population (all-patients-as-treated) erfasst. Alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben) . In die Auswertung gingen 113 Placebo- vs. 116 Sitagliptinpatienten ein.

A, B, C

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:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)

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:

Da es bei der Studie Hermansen 2007 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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,

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

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 Ergebnisse wurden auf Basis der APaT-Population (alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben). In die Auswertung gingen 113 Placebo- vs. 116 Sitagliptinpatienten ein.

A

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:

Es liegen keine Angaben bzgl. Definition der Hypoglykämien vor.

A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegend; gesamt)**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:

Da es bei der Studie Hermansen 2007 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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 Ergebnisse wurden auf Basis der APaT-Population (all-patients-as-treated) erfasst. Alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben) . In die Auswertung gingen 113 Placebo- vs. 116 Sitagliptinpatienten ein.

A, B, C

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:

Es liegen keine Angaben vor bzgl. Definition der Hypoglykämien.
A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: UE (Gewichtsveränderung)

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

Da es bei der Studie Hermansen 2007 um eine doppelblinde Studie handelt, ist davon auszugehen, dass dieser Endpunkt verblindet erhoben wurde.

A, B, C

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:

Die Ergebnisse wurden auf Basis der APaT-Population (all-patients-as-treated) erfasst. Alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben. In die Auswertung gingen 113 Placebo- vs. 116 Sitagliptinpatienten ein.

A

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

A, B, C

Endpunkt: HbA1c

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

Bei der Studie Hermansen 2007 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, das Laborpersonal war bzgl. Studienmedikation auch verblindet.

A, B, C

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:

Die Ergebnisse wurden auf Basis der APT Population (all-patients-treated) erfasst. In die Auswertung gingen 105 bis 109 Placebo- vs. 114 oder 115 Sitagliptinpatienten ein (inkonsistente Angaben in Tabelle 2 und Abbildung 2 der Publikation)

A

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:

Ergebnisse bzgl. HbA1c-Wertes für die vordefinierten Subgruppen wurden nicht komplett berichtet.

A, B, C

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:

Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der Placebogruppe sind inkonsistent: 105 bis 109 Placebo- vs. 114 oder 115 Sitagliptinpatienten in Tabelle 2 und Abbildung 2 der Publikation
A, B, C

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.
