

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Saxagliptin (Onglyza[®] 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und
AstraZeneca GmbH

Modul 4 C

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei
erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als
Ergänzung zu Diät und Bewegung,
in Add-on Kombination mit Insulin (mit oder ohne
Metformin)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	34
4.2.1 Fragestellung.....	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT.....	74
4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	75
4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT.....	86
4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.....	93
4.3.1.3.1.4 Gewichtsveränderung – RCT.....	100

4.3.1.3.1.5	Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT	109
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	119
4.3.1.3.1.7	Kardiale Ereignisse – RCT	124
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	128
4.3.1.3.2.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter – RCT	130
4.3.1.3.2.2	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	133
4.3.1.3.2.3	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT	136
4.3.1.3.2.4	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	140
4.3.1.3.2.5	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT	143
4.3.1.3.2.6	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	147
4.3.1.3.2.7	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter – RCT.....	151
4.3.1.3.2.8	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT..	153
4.3.1.3.2.9	Veränderung der täglichen Insulindosis, stratifiziert nach dem Alter – RCT	156
4.3.1.3.2.10	Veränderung der täglichen Insulindosis, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	158
4.3.1.3.2.11	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT	160
4.3.1.3.2.12	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	163
4.3.1.3.2.13	Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT.....	167
4.3.1.3.2.14	Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	170
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	172
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	178
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	178
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	178
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	178
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	180
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	183
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool.....	184
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	185
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	185
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	189
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	191
4.3.2.1.3.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT	191
4.3.2.1.3.1.1	Hypoglykämien – RCT.....	196
4.3.2.1.3.1.2	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien	201
4.3.2.1.3.1.3	Gewichtsveränderung – RCT	201
4.3.2.1.3.1.4	Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT	206
4.3.2.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	211
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	218

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	218
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	218
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	219
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	219
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	220
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	222
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	223
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	223
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	225
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	234
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	234
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	235
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	235
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	236
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	236
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	236
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	238
4.7	Referenzliste.....	239
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		242
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		252
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		255
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		257
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		258
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		259
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		284

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	22
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin (Teilpopulation C1)	30
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin (Teilpopulation C2)	31
Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren (alternative Vergleichstherapie)	32
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	39
Tabelle 4-6: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien	48
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	67
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	68
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1 – Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo)	69
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1 – Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo)	70
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2 – Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo)	70

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2– Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo)	71
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Insulin+OAD+Saxagliptin gegen Insulin+OAD+Placebo) ...	71
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Insulin+OAD+Saxagliptin gegen Insulin+OAD+Placebo) ...	71
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	75
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	78
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	80
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1).....	81
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1).....	82
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2).....	83
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2).....	84
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	85
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	86
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Hypoglykämien.....	87
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	89
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	89
Tabelle 4-38: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor Notfallbehandlung (Teilpopulation C1)	90

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)	91
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor Notfallbehandlung (Teilpopulation C2)	92
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)	92
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor Notfallbehandlung (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	93
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor Notfallbehandlung (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	93
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien	95
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Teilpopulation C1).....	97
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Teilpopulation C1)	97
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Teilpopulation C2).....	98
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Teilpopulation C2)	98
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	99
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	99
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	100
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	102
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)	104

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)	106
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	108
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis.....	110
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die täglichen Insulindosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	112
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)	114
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)	116
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)	118
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	120
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	121
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1).....	122
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2).....	123
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)	123
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Kardialen Ereignisse	125
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	126
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1).....	127
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2).....	127
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	128
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)	130

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)	131
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	131
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	132
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1).....	133
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2).....	134
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	134
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	135
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1).....	136
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1).....	136
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2).....	137
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2).....	138
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	139
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	139
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)	140
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)	140
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)	141
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)	141

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	142
Tabelle 4-96: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)	142
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1).....	143
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1).....	144
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2).....	145
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2).....	146
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	146
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)	147
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)	147
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)	148
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)	149
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)	149
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)	150

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)	150
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)	151
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)	152
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	152
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1).....	153
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2).....	154
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)	155
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)	156
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)	156
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1).....	158
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2).....	159
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach (Teilpopulation C1)	160
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2).....	161
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	162
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)	163
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)	165
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	166
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)	167
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter stratifiziert (Teilpopulation C2)	168

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten).....	169
Tabelle 4-128: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht stratifiziert (Teilpopulation C1).....	170
Tabelle 4-129: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht stratifiziert (Teilpopulation C2).....	171
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht stratifiziert (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten) ...	172
Tabelle 4-131: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-132: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-133: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-134: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der alternativen Vergleichstherapie.....	183
Tabelle 4-135: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	184
Tabelle 4-136: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich.....	186
Tabelle 4-137: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den indirekten Vergleich	188
Tabelle 4-138: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich	188
Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich	189
Tabelle 4-140: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche.	190
Tabelle 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	191
Tabelle 4-142: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	191
Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	192
Tabelle 4-144: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle HbA1c.....	192
Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle HbA1c in RCT für indirekte Vergleiche	193
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche	196
Tabelle 4-148: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	197

Tabelle 4-149: Operationalisierung von Hypoglykämien.....	197
Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche	198
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche.....	199
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche	200
Tabelle 4-153: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – indirekter Vergleich.....	201
Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	202
Tabelle 4-155: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	202
Tabelle 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT für indirekte Vergleiche.....	204
Tabelle 4-158: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekte Vergleiche	206
Tabelle 4-159: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	206
Tabelle 4-160: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis.....	207
Tabelle 4-161: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der täglichen Insulindosis in RCT für indirekte Vergleiche	208
Tabelle 4-162: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT für indirekte Vergleiche	209
Tabelle 4-163: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis - indirekte Vergleiche	211
Tabelle 4-164: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	211
Tabelle 4-165: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	212
Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschten Ereignissen in RCT für indirekte Vergleiche.....	213
Tabelle 4-167: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche.	214
Tabelle 4-168: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche	216
Tabelle 4-169: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche	217
Tabelle 4-170: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - indirekte Vergleiche	217
Tabelle 4-171: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	219
Tabelle 4-172: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	219
Tabelle 4-173: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	220

Tabelle 4-174: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	221
Tabelle 4-175: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	234
Tabelle 4-176: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	235
Tabelle 4-177: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013	244
Tabelle 4-178: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013	245
Tabelle 4-179: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 04. Februar 2013.....	246
Tabelle 4-180: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013	247
Tabelle 4-181: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013	249
Tabelle 4-182: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 04. Februar 2013.....	250
Tabelle 4-183: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel	255
Tabelle 4-184: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für die alternative Vergleichstherapie.....	256
Tabelle 4-185 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-186 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181057.....	260
Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00007	266
Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Vilsboll 2010	273
Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Fonseca 2007	279
Tabelle 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00007	285
Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181057	307
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Fonseca 2007	329
Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Vilsboll 2010	349

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	86
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	93
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	99
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	109
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	119
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	124
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	128
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie	182
Abbildung 10: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle	195
Abbildung 11: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo für den Endpunkt Gewichtsveränderung	205
Abbildung 12: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt Veränderung der täglichen Insulindosis	210
Abbildung 13: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	215
Abbildung 14: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	215
Abbildung 15: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	215
Abbildung 16: Flussdiagramm Studiendesign und – methodik für die Studie von CV18157	265

Abbildung 17: Flussdiagramm Studiendesign und – methodik für die Studie
D1680C00007 272

Abbildung 18: Flussdiagramm Studiendesign und – methodik für die Studie von Vilsboll
2010..... 278

Abbildung 19: Flussdiagramm Studiendesign und – methodik für die Studie von Fonseca
2007..... 283

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of covariance)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CrCl	Creatinine Clearance Calculator
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
FEM	Modell mit festen Effekten (Fixed Effect Model)
FPG	Nüchtern-Plasma-Glukose (Fasting Plasma Glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein
HDL-C	High-density Lipoprotein Cholesterin
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IE	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System

IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least squares
MWD	Mittelwertdifferenz
OAD	Orale Antidiabetika
OR	Odds Ratio
PPG	Postprandialer Glukosewert
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
REM	Modell mit zufälligen Effekten (Random Effects Model)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
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

Kodierung C stellt den medizinischen Zusatznutzen von Saxagliptin in der Zweifachkombination mit Insulin oder in der Dreifachkombination mit Insulin und Metformin (Anwendungsgebiet Add-on Insulin) dar. Dabei wird zum einen gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie, die Kombinationsbehandlung mit Humaninsulin und Metformin, verglichen, zum anderen gegen die alternative Vergleichstherapie, eine Kombination aus Insulin (mit oder ohne Metformin) und einem Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor.

Somit ergeben sich zwei Fragestellungen:

Primäre Fragestellung:

Ist für Saxagliptin in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit Insulin (mit oder ohne Metformin) alleine nicht ausreichend kontrolliert sind und für die die Anwendung von Metformin möglich ist“, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin plus Metformin) nachweisbar?

Sekundäre Fragestellung:

Ist für Saxagliptin in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind, bei denen die Anwendung von Metformin nicht angezeigt ist oder die schon Metformin erhalten und eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll“, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Insulin (mit oder ohne Metformin) plus einem anderen DPP-4-Inhibitor) nachweisbar?

Darüber hinaus sollen auch die Ergebnisse für die Patientengruppe mit einer Niereninsuffizienz gezeigt werden. Für diese Patienten ist Metformin kontraindiziert. Deshalb soll für diese Patientengruppe die Behandlung mit Insulin+Saxagliptin (2,5 mg) gegen Insulin-Monotherapie verglichen werden.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden daher für die Zusatznutzenbewertung von Saxagliptin, soweit vorhanden, berücksichtigt:

- Hypoglykämien

- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Veränderung der täglichen Insulindosis
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Stationäre Behandlungen

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele.

Darüber hinaus dienen Angaben zum glykiertes Hämoglobin-Wert (HbA1c) als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5%/<7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden.

Datenquellen

Alle verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen (bzw. alternativen) Vergleichstherapie wurden anhand einer umfassenden Informationsbeschaffung identifiziert (Abschnitt 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1).

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Saxagliptin wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, da die Zulassung weltweit vor über 12 Monaten erteilt wurde.

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin basiert auf einer doppelblinden RCT von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca (BMS/AZ) (Studie CV181057). Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der alternativen Vergleichstherapie Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor liegen keine Studien vor, die einen direkten Vergleich ermöglichen. Deshalb wurde hierfür ein indirekter Vergleich herangezogen.

Zur Beurteilung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit der alternativen Vergleichstherapie (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor) im Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Insulin±Metformin+Saxagliptin) wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche war es, RCT mit der alternativen Vergleichstherapie zu identifizieren, bei denen die Kontrollgruppe mit Insulin±Metformin (mit oder ohne Placebo) behandelt wurde.

Für den Vergleich von Insulin+orale Antidiabetika (OAD)+Saxagliptin (2,5 mg) gegen Insulin+OAD bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz wurde die direkt vergleichende doppelblinde RCT D1680C00007 (CV181062) von BMS/AZ herangezogen. Dazu wurde nur das Stratum der mit Insulin+OAD vorbehandelten Patienten betrachtet.

Sowohl zum zu bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. zur alternativen Vergleichstherapie wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den öffentlich verfügbaren Studienregistern clinicaltrials.gov und dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO)).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zum Beleg des Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin±Metformin sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter Insulin (mit oder ohne Metformin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	Patienten mit anderen Diabetes Typen und behandlungsnaive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention	Behandlung mit Saxagliptin (2,5 bzw. 5 mg einmal täglich)+Insulin (mit oder ohne Metformin)	
Vergleichstherapie	Insulin+Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie) bzw. Insulin+DPP-4-Inhibitor ¹ (alternative Vergleichstherapie) für die Bewertung des Zusatznutzens	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT ²	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen ³	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

¹Sitagliptin, Vildagliptin oder Linagliptin jeweils in der zugelassenen Dosierung

²Es werden nur Studien mit einer zahlenmäßig relevanten Patientenpopulation eingeschlossen (mindestens n=50 randomisierte Patienten pro Behandlungsarm).

³Bei geringer Evidenzlage und zwecks Durchführung indirekter Vergleiche können Studien mit einer Studiendauer von ≥18 Wochen eingeschlossen werden. Bei RCT mit cross-over Design muss jede Periode dieses Kriterium erfüllen.

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Basis der Bewertung waren Informationen aus klinischen Studienberichten (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Auf Studienebene wurden insbesondere Aspekte wie Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes und ergebnisgesteuerte Berichterstattung extrahiert. Auf Endpunktebene wurden die Verzerrungsaspekte Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie Behandlung fehlender Werte und Drop-outs berücksichtigt.

Für randomisierte Studien wurde gemäß Verfahrensordnung das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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 Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da für diese Fragestellung nur eine relevante RCT von BMS/AZ existiert. Die Studien mit der alternativen Vergleichstherapie wurden wenn möglich anhand einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Meta-Analysen wurden mit der Software RevMan Version 5 durchgeführt und basieren auf Modellen mit zufälligen Effekten (REM).

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des Odds Ratio (OR) zusammengefasst. Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine OR berichtet wurden, so wurden diese inkl. exakter 95% Konfidenzintervalle (KI) unter Verwendung der RevMan-Software selbst berechnet. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Wenn zwei oder mehr Zellen eine 0 aufwiesen, wurden keine Schätzer oder Konfidenzintervalle berechnet. Im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder hoher Ereignisraten wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das relative Risiko [RR]) und für Sensitivitätsanalysen verwendet. Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier

dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorliegen, Responderanalysen herangezogen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgte eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgte die Bewertung des Gruppenunterschieds anhand des OR (bzw. RR) für Response (bzw. Non-Response). Da bei Responderanalysen davon ausgegangen wurde, dass die Responsedefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet. Bezüglich der Sensitivitätsanalysen wurden im Ergebnisteil zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik und zum Ersetzen fehlender Werte bei stetigen Zielvariablen neben den primären Analysen (Last observation carried forward, LOCF Methode) auch Repeated-Measures Analysen bzw. Observed Cases dargestellt.

Alle Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Ein p-Wert $<0,2$ lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Lag der p-Wert unter $0,05$, so konnte von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der alternativen Vergleichstherapie keine direkte Head-to-Head-Studie existiert, wurden adjustierte indirekte Vergleiche betrachtet. Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen.

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wurde mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruhte auf einem einfachen Netzwerk und wurde für Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor über den Brückenkompator Insulin±Metformin (+Placebo) durchgeführt.

Grundlage für diesen Vergleich waren folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

- $\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC}$ (1)
- $\text{Var}(\ln \theta_{BC}) = \text{Var}(\ln \theta_{AB}) + \text{Var}(\ln \theta_{AC})$ (2)
- Das 95% Konfidenzintervall für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als $\ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})}$ (3)

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR sowie das Hazard Ratio (HR). Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Dossier betrachtete patientenrelevante Endpunkte sind das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, die Änderung der täglichen Insulindosis, unerwünschte Ereignisse sowie die kardialen Ereignisse. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierfür wurde auch der Composite-Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ hinzugezogen.

1. Zusatznutzen von Saxagliptin Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin

Zunächst wurde die gesamte **Studienpopulation** der Studie CV181057 (Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin mit oder ohne Metformin) für die Betrachtung des Zusatznutzens herangezogen.

Um den Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) darzustellen, wurden weiterhin die Ergebnisse zweier Teilpopulationen (Behandlungssituationen) aus der Studie CV181057 differenziert betrachtet und zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen:

1. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin (C1).
2. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin (C2).

Die Teilpopulation C2 ist somit eine Teilmenge der Teilpopulation C1.

In der Studie war nach den ersten 24 Wochen eine individuelle Insulindosisanpassung erlaubt. Um den Einfluss von Insulin zu erfassen, wurden für die Beurteilung des Zusatznutzens Analysen inklusive einer Dosiserhöhung von Insulin betrachtet.

Auch wenn BMS/AZ die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert, gilt es zu berücksichtigen, dass Saxagliptin, zumindest zum jetzigen Zeitpunkt, in der Therapiesequenz nach Metformin zu sehen ist. Obwohl für Insulin+Metformin keine Überlebensvorteile bekannt sind wurde dies für Metformin in der Monotherapie gezeigt und Metformin wird daher als Goldstandard angesehen. Metformin ist eine Therapie, für welche es zumindest in der Monotherapie Nachweise für Überlebensvorteile gibt. Primär sehen wir

daher den Einsatz von Saxagliptin in Kombination mit Insulin bei Patienten, die bereits mit Insulin+Metformin behandelt werden oder eine Unverträglichkeit für Metformin haben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation und die beiden Teilpopulationen C1 und C2 für jeden Endpunkt zusammengefasst. Zahlen und Effektmaße werden nur dann genannt, wenn die Ergebnisse statistisch signifikant sind.

Wie in Abschnitt 4.4.1 erläutert, können für die Teilpopulation C1 Aussagen gemacht werden, die als Anhaltspunkt (da es sich hierbei um einen nicht randomisierte Post-hoc-Vergleich handelt) bzw. für die Teilpopulation C2 als Hinweis (aufgrund eines stratifizierten Subgruppenvergleiches) gewertet werden können.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien

Eine optimierte **Blutzuckerkontrolle** (und damit die HbA1c-Einstellung) wird von der deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) empfohlen (Zielvorgabe HbA1c <6,5% ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen). Kann der HbA1c nicht in normnahen Grenzen gehalten werden, wird bei einem HbA1c $\geq 7,5\%$ eine kombinierte Therapie mit OAD und Insulin empfohlen. Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar. Anhand der Ergebnisse der großen klinischen Studie „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ (UKPDS) wurde berechnet, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1% das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37% und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16% verringert.

Gesamte Studienpopulation: Bezüglich der Blutzuckerkontrolle zeigte sich sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Insulin±Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin±Metformin (Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI]: -0,36% [-0,53;-0,18] nach 24 Wochen und -0,34% [-0,56;-0,13] nach 52 Wochen). Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle waren nach 24 Wochen (22,7% in der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe und 31,8% Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe) auch statistisch signifikant zugunsten der Kombinationsbehandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR [95%-KI]: 0,63 [0,41;0,97]).

Teilpopulation C1 und C2: Für die beiden Teilpopulationen zeigte sich sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationsbehandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin (MWD [95%-KI] für C1 nach 24 Wochen: -0,33% [-0,53;-0,13] und nach 52 Wochen: -0,29% [-0,53;-0,06] sowie MWD [95%-KI] für C2 nach 24 Wochen: -0,37% [-0,57;-0,16] und nach 52 Wochen: -0,35% [-0,59;-0,11]). Hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle.

Bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien gab es weder für die gesamte Studienpopulation noch für eine der beiden Teilpopulationen C1 oder C2 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Patienten, deren Blutzucker mittels einer Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können somit effektiv und sicher weiter behandelt werden. Die erzielte stärkere Blutzuckersenkung stellt zwar einen Nutzen, aber keinen patientenrelevanten Zusatznutzen dar, weil die Gesamtzahl an Hypoglykämien nicht gesenkt werden konnte. Zusätzlich wurde für die beiden Teilpopulationen C1 und C2 auch der Composite-Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ erhoben. Die Anzahl an Patienten, die die HbA1c-Zielwerte ohne Hypoglykämie-Auftreten erreicht hatten, war für beide Teilpopulationen in der Saxagliptin-Gruppe größer als in der Vergleichsgruppe. Die Unterschiede waren für die Teilpopulation C2 nach 52 Wochen (16,5% versus 7,8%) statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 2,35 [1,04;5,28]).

Gewichtsveränderungen

Weder für die gesamte Studienpopulation noch für die Teilpopulation C1 oder C2 gab es nach 24 oder 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Gewichts. Das Gewicht blieb im Vergleich zum Ausgangswert relativ konstant (Unterschied <1 kg).

Gemessen an dem Ziel, eine Reduktion des Körpergewichts zu erreichen, ergibt sich für Teilpopulation C1 kein Anhaltspunkt bzw. für C2 kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin±Metformin+Saxagliptin bzw. Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin.

Veränderung der täglichen Insulindosis

Gesamte Studienpopulation: In beiden Therapiegruppen stieg im Zeitverlauf die benötigte Insulinmenge an. Patienten, die mit Insulin±Metformin behandelt wurden, benötigten mehr zusätzliches Insulin zur Blutzuckereinstellung, als die mit Insulin±Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten. Dieser Unterschied in der täglichen Insulindosis war nach 24 Wochen statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,30 IE/Tag [-5,57;-1,03]). Nach 52 Wochen blieb dieser Effekt tendenziell erhalten, war jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

Teilpopulation C1: Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, benötigten eine höhere zusätzliche Insulindosis zur täglichen Blutzuckereinstellung als die Gruppe mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowohl nach 24 Wochen (5,7 IE/Tag vs. 1,7 IE/Tag) als auch nach 52 Wochen (7,14 IE/Tag vs. 5,06 IE/Tag). Der Ausgangswert betrug 53,37 IE/Tag. Der Unterschied war nach 24 Wochen statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,9 IE/Tag [-6,5;-1,3]).

Teilpopulation C2: Die Ergebnisse in dieser Teilpopulation entsprechen den Ergebnissen in Teilpopulation C1. Auch hier benötigten die Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, mehr zusätzliches Insulin sowohl nach 24 Wochen

(5,7 IE/Tag vs. 1,7 IE/Tag) als auch nach 52 Wochen (7,19 IE/Tag vs. 4,73 IE/Tag). Der Ausgangswert betrug 52,21 IE/Tag. Auch hier war der Unterschied nach 24 Wochen statistisch signifikant (-4,0 IE/Tag [-7,0;-1,1]).

Für die Veränderung der täglichen Insulindosis ergibt sich daher für die Teilpopulation C1 ein Anhaltspunkt, für C2 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Unerwünschte Ereignisse

Weder für die gesamte Studienpopulation noch für die Teilpopulation C1 oder C2 gab es nach 24 Wochen oder 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder der kardialen Ereignisse.

Damit ergibt sich für Teilpopulation C1 kein Anhaltspunkt bzw. für C2 kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin±Metformin+Saxagliptin bzw. Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin.

Insulin+OAD+Saxagliptin im Vergleich zu Insulin+OAD in der Gruppe der niereninsuffizienten Typ-2-Diabetiker

Für Patienten mit einer Niereninsuffizienz ist die Behandlung mit Metformin gemäß der Metformin-Fachinformation nicht angezeigt. Für diese Patientengruppe liegt die von BMS/AZ durchgeführte Studie D1680C00007 vor, welche einen Vergleich von Insulin+OAD+Saxagliptin (2,5 mg) gegen Insulin+OAD bei niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikern nach 52 Wochen ermöglicht. Als OAD wurden hier hauptsächlich Sulfonylharnstoffe und zu einem geringen Teil auch Acarbose, Glitazone und Glinide verabreicht. Diese Ergebnisse sollen die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin Add-on zu Insulin in dieser speziellen Patientengruppe zeigen, werden aber nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten nach 52 Wochen eine statistisch signifikant stärkere **HbA1c**-Senkung zugunsten der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -0,79 [-1,26;-0,32]). Für die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für alle anderen betrachteten Endpunkte „**Hypoglykämien**“, „**Gewichtsveränderungen**“, „**Veränderung der täglichen Insulindosis**“, „**unerwünschte Ergebnisse**“ und „**kardiale Ereignisse**“ gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin+OAD+Saxagliptin und Insulin+OAD.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von Saxagliptin mit Insulin auch bei niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikern wirksam und sicher ist.

2. Zusatznutzen von Saxagliptin Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitor Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin)

Die Ergebnisse basieren auf einem adjustierten indirekten Vergleich von Insulin±Metformin+Saxagliptin (aus der Studie CV181057) mit Studien zur alternativen Vergleichstherapie Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren jeweils nach 24 Wochen. Die systematische Literaturrecherche identifizierte zwei relevante Studien für den indirekten Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie. In der Studie von Vilsboll 2010 wurden die Patienten mit Insulin±Metformin+Sitagliptin behandelt, während die Patienten in der Studie von Fonseca 2007 Insulin+Vildagliptin erhielten. Für fast alle Endpunkte (Ausnahme „Hypoglykämien“) konnte ein Gesamtschätzer berechnet werden, so dass sowohl ein Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren als Gruppe als auch zur Leitsubstanz Sitagliptin möglich war.

Der indirekte Vergleich von Insulin±Metformin+Saxagliptin zu Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren als Gruppe oder Insulin±Metformin+Sitagliptin zeigte keinen statistischen Unterschied im **Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)**. Beide Behandlungen konnten den HbA1c-Wert effektiv senken. In Bezug auf den Endpunkt **Hypoglykämien** konnte aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen keine Meta-Analyse für DPP-4-Inhibitoren als Gruppe durchgeführt werden. Der Vergleich mit den beiden Einzelstudien zeigte für die Studie von Vilsboll 2010 einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf patientenberichtete Hypoglykämien zugunsten der Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,42 [0,21;0,86]). Der Vergleich mit der Studie von Fonseca 2007 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Der adjustierte indirekte Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie ergibt somit einen Hinweis für die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Insulin±Metformin+Saxagliptin mit zu Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren.

Bei der Betrachtung der **Gewichtsveränderung** konnte kein Unterschied zwischen den mit Insulin±Metformin+Saxagliptin, mit Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren als Gruppe oder Insulin±Metformin+Sitagliptin behandelten Patienten festgestellt werden, so dass kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsoptionen besteht.

Beide Behandlungsgruppen benötigten etwas mehr **Insulin** zur täglichen Blutzuckereinstellung im Vergleich zum Ausgangswert. Weder im Vergleich mit Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor noch gegen Insulin±Metformin+Sitagliptin gab es statistisch signifikante Unterschiede, so dass auch für diesen Endpunkt kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit besteht.

Für die Endpunkte **unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** und **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** ergaben sich weder in der Kombinationsbehandlung mit DPP-4-Inhibitoren als Gruppe noch mit Sitagliptin als Leitsubstanz statistisch signifikant mehr Ereignisse als in der Kombinationsbehandlung mit

Saxagliptin. Somit ist die Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu anderen DPP-4-Inhibitoren bezogen auf die Sicherheitsendpunkte weder vorteilhaft noch nachteilig.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Saxagliptin für erwachsene Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker mit mindestens 30 IE Insulin täglich (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend kontrolliert werden kann, und für die die Anwendung von Metformin angezeigt ist, wurde anhand der Auswertung von zwei Teilpopulationen C1 und C2 der Studie CV181057 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Die folgende Tabelle stellt zunächst die Quantifizierung des Zusatznutzens für die Teilpopulation C1 zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar:

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin (Teilpopulation C1)

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Gewichtsveränderung	Kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Veränderung der täglichen Insulindosis	Gering	Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien)	Kein Schaden	Anhaltspunkt
Kardiale Ereignisse	Kein Schaden	Anhaltspunkt

In der folgenden Tabelle wird die Quantifizierung des Zusatznutzens für die Teilpopulation C2 zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin (Teilpopulation C2)

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Gewichtsveränderung	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Veränderung der täglichen Insulindosis	Gering	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien)	Kein Schaden	Hinweis
Kardiale Ereignisse	Kein Schaden	Hinweis

Bezüglich einer normnahen Einstellung des Blutzuckerspiegels, wie sie in den evidenzbasierten Therapieleitlinien gefordert wird, zeigt sich ein deutlicher Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Verbesserung der Blutzuckerkontrolle geht nicht mit einem Anstieg unerwünschter Nebenwirkungen, wie vermehrte Hypoglykämien, Gewichtszunahme, unerwünschte oder kardiale Ereignisse, einher. Die erzielte stärkere Blutzuckersenkung stellt zwar einen Nutzen, aber keinen patientenrelevanten Zusatznutzen dar, weil die Gesamtzahl an Hypoglykämien nicht gesenkt werden konnte.

Der Bedarf höherer Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität der Patienten und erhöhen das Risiko für Nebenwirkungen einer Insulintherapie. Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, benötigten nach 24 Wochen in beiden Teilpopulationen eine statistisch signifikant höhere Insulindosis zur täglichen Blutzuckereinstellung.

Aufgrund dieses Vorteils von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Veränderung der täglichen Insulindosis und durch das positive Wirksamkeits-/Verträglichkeitsverhältnis ergibt sich in der Situation, in der keine weiteren Therapieoptionen außer eine Insulindosiseskalation zu Verfügung stehen, insgesamt **einen Anhaltspunkt** (für Teilpopulation C1) **bzw. einen Hinweis** (für Teilpopulation C2) **auf einen geringen Zusatznutzen**. Diese Ergebnisse sollten auch im Hinblick darauf betrachtet werden, dass für viele ältere Patienten die Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT), welche in dieser Situation die einzige zweckmäßige Therapieoption darstellen würde, eine regelrechte Herausforderung darstellt.

Der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Saxagliptin für erwachsene Typ-2 Diabetiker, deren Blutzucker mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend kontrolliert werden kann, und bei denen die Anwendung von Metformin nicht angezeigt ist oder die schon Metformin erhalten, wurde anhand eines indirekten Vergleiches mit der alternativen Vergleichstherapie (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor) bewertet. Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren (alternative Vergleichstherapie)

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Gewichtsveränderung	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Veränderung der täglichen Insulindosis	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien)	Kein Schaden	Hinweis

Eine intensivierete Therapie zur Blutzuckerkontrolle stellt ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien dar. Hypoglykämien stellen v. a. bei Patienten mit langem bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar und können insbesondere für bestimmte Berufsgruppen, wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, extrem gefährlich werden. Eine optimale Blutzuckereinstellung, die das Auftreten von Hypoglykämien reduziert, stellt damit ein wichtiges Therapieziel für den Typ-2-Diabetiker dar.

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie zeigen, dass beide Behandlungen den Blutzucker effektiv senken können, das Auftreten von patientenberichteten Hypoglykämien bei den Patienten, die mit der alternativen Vergleichstherapie Sitagliptin behandelt werden, jedoch statistisch signifikant höher ist.

Bei dem indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+Sitagliptin ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Insulin±Metformin+Saxagliptin bei der Anzahl der Patienten mit mindestens einer patientenberichteten Hypoglykämie. Dieser Unterschied wird aber in Frage gestellt, da der Endpunkt in der Sitagliptin-Studie (Vilsboll 2010) sehr wahrscheinlich anders operationalisiert wurde als in der Saxagliptin-Studie (CV181057).

Damit ergibt sich insgesamt aus der Zusammenschau aller Ergebnisse **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber DPP-4-Inhibitoren als Gruppe bzw. gegenüber Sitagliptin als Leitsubstanz.**

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.

Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Saxagliptin (Onglyza®) als Hydrochlorid. Saxagliptin ist ein DPP-4-Inhibitor und zugelassen in der Dosierung von 5 mg sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der Dosierung von 2,5 mg einmal täglich.

Saxagliptin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Saxagliptin ist zugelassen als Add-on-Kombinationstherapie

- (1) in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Codierung A).
- (2) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Codierung B).

- (3) in Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Dossier nicht notwendig).
- (4) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Codierung C).
- (5) in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Codierung D).

Das vorliegende Dossier stellt den Zusatznutzen in der Therapiesituation der Add-on Kombinationstherapie mit Insulin dar (Codierung C).

Vergleichstherapie und Patientenpopulation

Die primäre Fragestellung dieser Kodierung adressiert den Zusatznutzen von Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 13.08.2012 (Klipper, 2012) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Behandlung mit Humaninsulin+Metformin (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.1.2). Zusätzlich wird der medizinische Zusatznutzen von Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu anderen DPP-4-Inhibitoren in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) beurteilt. Somit ergeben sich zwei Fragestellungen.

Primäre Fragestellung:

Ist für Saxagliptin in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit Insulin (mit oder ohne Metformin) alleine nicht ausreichend kontrolliert sind und für die die Anwendung von Metformin möglich ist“, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin plus Metformin) nachweisbar?

Sekundäre Fragestellung:

Ist für Saxagliptin in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind, bei denen die Anwendung von Metformin nicht angezeigt ist oder die schon Metformin erhalten und eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll“, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Insulin plus einem anderen DPP-4-Inhibitor) nachweisbar?

Darüber hinaus sollen auch die Ergebnisse für die Patientengruppe mit einer Niereninsuffizienz gezeigt werden. Für diese Patienten ist Metformin kontraindiziert. Deshalb soll für diese Patientengruppe die Behandlung mit Insulin+Saxagliptin (2,5 mg) gegen Insulin-Monotherapie verglichen werden.

Endpunkte

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

Studientypen

RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt daher auf der Basis der Ergebnisse aus RCT.

Die einzelnen Komponenten dieser Fragestellungen (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

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.

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

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Modul zugrunde liegenden Zielpopulation, für die Saxagliptin zugelassen ist (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013): erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die unter Insulin (mit oder ohne Metformin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Intervention: Behandlung mit Saxagliptin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich Saxagliptin 2,5 bzw. 5 mg) als Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin).

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-027) am 13.08.2012 (Klipper, 2012) festgelegte Therapie: eine Kombinationsbehandlung mit Insulin und Metformin.

Wie bereits im Beratungsgespräch mit dem G-BA erläutert, sieht Bristol-Myers-Squibb und AstraZeneca (BMS/AZ) bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin nicht angezeigt ist oder die bereits Metformin erhalten, andere DPP-4-Hemmer als die geeignete Vergleichstherapie an.

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

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Veränderung der täglichen Insulindosis
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Stationäre Behandlungen

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele.

Darüber hinaus dienen Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5%/<7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden. Näheres hierzu in Abschnitt 4.2.5.2.

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

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

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter Insulin (mit oder ohne Metformin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	Patienten mit anderen Diabetes Typen und Behandlungs-naive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention	Behandlung mit Saxagliptin (2,5 bzw. 5 mg einmal täglich)+Insulin (mit oder ohne Metformin)	
Vergleichstherapie	Insulin+Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie) bzw. Insulin+DPP-4-Inhibitor ¹ (alternative Vergleichstherapie) für die Bewertung des Zusatznutzens	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT ²	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen ³	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

¹Sitagliptin, Vildagliptin oder Linagliptin jeweils in der zugelassenen Dosierung

²Es werden nur Studien mit einer zahlenmäßig relevanten Patientenpopulation eingeschlossen (mindestens n=50 randomisierte Patienten pro Behandlungsarm).

³Bei geringer Evidenzlage und zwecks Durchführung indirekter Vergleiche können Studien mit einer Studiendauer von ≥18 Wochen eingeschlossen werden. Bei RCT mit cross-over Design muss jede Periode dieses Kriterium erfüllen.

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.

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist für das zu bewertende Arzneimittel Onglyza erforderlich, da die Zulassung weltweit vor über zwölf Monaten erteilt wurde (Zulassung in den USA seit 31.07.2009 und EU-Zulassung seit 01.10.2009).

Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) eine Datenauswertung aus einer RCT durchgeführt werden kann, ist keine systematische Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie notwendig.

Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches gegenüber der alternativen Vergleichstherapie

Wie bereits erläutert, sieht BMS/AZ für die Patientengruppen, für die die Behandlung mit Metformin nicht in Frage kommt oder die bereits Metformin erhalten, die Kombinationsbehandlung von Insulin+DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie an.

Dabei sollen Sitagliptin (Leitsubstanz) sowie Vildagliptin und Linagliptin als weitere in Deutschland zugelassene DPP-4-Inhibitoren berücksichtigt werden. Hierfür liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Zur Durchführung indirekter Vergleiche wird eine bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit der alternativen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (Add-on Kombinationsbehandlung mit Insulin mit oder ohne Metformin) durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche ist es, RCT mit der alternativen Vergleichstherapie zu identifizieren, bei denen die Kontrollgruppe mit Insulin+Placebo mit oder ohne Metformin behandelt wurde.

Beschreibung der Suchen

Die bibliografischen Literaturrecherchen werden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wird eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Bei allen Recherchen werden nur Humanstudien mit englischem oder deutschem Volltext berücksichtigt. Eine Einschränkung auf RCT wird mithilfe von validierten Filtern vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 für das zu bewertende Arzneimittel sowie Abschnitt 4.3.2.1.1.2 für die alternative Vergleichstherapie beschrieben

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien 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.

Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten über Saxagliptin für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Saxagliptin durchgeführt. Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO).

Da das Studienregister clinicalstudyresults.org nicht mehr zur Verfügung steht, wird hier keine Suche vorgenommen.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit der alternativen Vergleichstherapie Insulin+Metformin+DPP-4-Inhibitor

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zur Vergleichstherapie für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine weitere Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit Insulin+DPP-4-Inhibitoren

durchgeführt. Die Studienregistersuche für die Vergleichstherapie wird in denselben Datenbanken wie für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt.

Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Die identifizierten Studien werden auf Behandlung mit Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor im Vergleich mit Insulin±Metformin+Placebo (als Brückenkomparator) selektiert.

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 in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien werden in einen Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-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 zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Drop-outs

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

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall werden dann Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

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.

Für alle für die gegebenen Fragestellungen relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2 und 4.3.2.1.2 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-F). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

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.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), HbA1c vor Randomisierung, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen

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.

wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategorielle Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler (SE) und entsprechende Mittelwertdifferenzen bzw. Anteile berichtet. Zusätzlich dazu wird für dichotome Zielvariablen das OR als das vom G-BA präferierte Effektmaß berechnet. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder hoher Ereignisraten wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das relative Risiko (RR)) und für Sensitivitätsanalysen verwendet. Diese Effektmaße werden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wurde der Standardfehler (SE) für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel $SE_{\text{Diff}} = \sqrt{SE_A^2 + SE_B^2}$ berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen normalverteilter, kontinuierlicher Variablen wurden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. Standardfehler=Standardabweichung/ \sqrt{n} .

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollen berücksichtigt werden:

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Stationäre Behandlungen

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

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Hypoglykämien“ ausschließlich zusammen mit dem Surrogatparameter „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ beurteilt. In der nachfolgenden Tabelle 4-6 ist die für diesen Zweck herangezogene Methodik dargestellt.

Tabelle 4-6: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien

Ergebnis für die Einzelendpunkte		Ergebnis der gemeinsamen Betrachtung -Bewertung des Zusatznutzens
Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	Hypoglykämie-Rate	
Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen ¹
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Nachteil	Nachteil	Schaden

Kein Unterschied: kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Nachteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels; Als klinisch relevant wird ein HbA1c Unterschied von >0,35% (Obergrenze des KI >0,35%) angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von FDA (FDA, 2008), auf die sich auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Abschlussbericht Blutzuckerselbstmessung bezieht (IQWiG, 2009a). Eine

patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c Unterschied von $>0,35\%$ (Untergrenze des KI $>0,35\%$) angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z. B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsgrenze (sprich $>0,175\%$) diskutiert. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

¹Für diese Konstellationen der Einzelendpunkte muss eine einzelfallbezogene Gesamtbeurteilung durchgeführt werden, da das Ausmaß des Vorteils für Blutzuckersenkung gegenüber dem Ausmaß des Nachteils für Hypoglykämie-Rate abgewogen werden muss.

²Auch beim Vorliegen eines Vorteils oder Nachteils beim Endpunkt HbA1c, wird der Endpunkt Blutzuckerkontrolle (HbA1c) lediglich zur Beurteilung der Hypoglykämie-Rate herangezogen; ein klinisch relevanter Unterschied von HbA1c allein rechtfertigt daher noch nicht die Gesamtbeurteilung Zusatznutzen bzw. „weniger Nutzen“, da die Relevanz dieses Endpunkts als Surrogatparameter durchaus in Frage gestellt wird.

Im vorliegenden Fall lässt sich der patientenrelevante Zusatznutzen vor allem durch eine Verbesserung der Therapieerträglichkeit in Bezug auf die Hypoglykämie-Rate nachweisen. Der Effekt auf den Parameter HbA1c wird daher im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens als nachrangig gegenüber dem Effekt auf die Hypoglykämie-Rate angesehen.

Hierzu soll als Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($<6,5\%/<7\%$) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden. In den deutschen Leitlinien wird ein HbA1c-Zielwert von $<6,5\%$ empfohlen, welcher aber nur angestrebt werden soll, wenn dabei auch das Auftreten bedeutender Nebenwirkungen wie Hypoglykämien vermieden werden kann. In den Leitlinien der DDG und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird darauf hingewiesen, dass die Therapieziele individuell auf den Patienten abgestimmt werden sollen und dabei der allgemeine Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, Alter sowie das individuelle Hypoglykämierisiko in Betracht gezogen werden müssen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Es hat sich gezeigt, dass nicht alle derzeit in Deutschland verfügbaren Antidiabetika dafür geeignet sind, dieses Therapieziel zu erreichen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die Betrachtung des kombinierten Endpunktes hat gegenüber der Betrachtung der Hypoglykämiehäufigkeiten in Relation zur HbA1c-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass so patientenindividuell das Erreichen des oben beschriebenen Therapieziels bewertet werden kann.

Zur Analyse der Erträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und kardiale Ereignisse (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) betrachtet.

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 explizit dargestellt (IQWiG, 2009b). Da Diabetes häufig mit den anderen Erkrankungen des sogenannten metabolischen Syndroms, d. h. Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert ist und viszerales Übergewicht einen gemeinsamen Risikofaktor für die

Grunderkrankung (Diabetes mellitus) und kardiale Erkrankungen darstellt, gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie in den Leitlinien als vorteilhaft und stellt somit ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Daher wurden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet.

Da es unter einer Insulintherapie häufig zu Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahmen kommen kann (AkdÄ, 2009), ist die Einsparung der Insulindosis ein weiteres patientenrelevantes Therapieziel. Es gilt dabei zu berücksichtigen, dass der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten einen Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten haben (Farmer et al., 2011).

Alle in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden sowie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunkte als patientenrelevant einstuft (IQWiG, 2009b). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein patientenrelevantes Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dar.

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

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

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

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

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie etwa Review Manager (RevMan, Version 5), durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Falls vorhanden werden adjustierte Werte gegenüber ‚rohen‘ Werten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener

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.

Studienresultate oder im Falle hoher Ereignisraten, werden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das RR) und für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwertdifferenzen berechnet.

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

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

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik (Higgins et al., 2003). Um statistische Heterogenität festzustellen, wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die I^2 Statistik gelten die im Cochrane Handbuch (Higgins und Green, 2008) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch im Fall erheblicher Heterogenität werden grundsätzlich zusammenfassende Schätzer berechnet (Skipka und Bender, 2010), die Interpretierbarkeit der Schätzer wird allerdings kritisch diskutiert und mögliche Ursachen der Heterogenität werden mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt:

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, 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.

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

Folgende Sensitivitätsanalysen sind, sofern Daten für jeweils beide Behandlungsoptionen vorhanden sind, im Ergebnisteil adressiert: Zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik und zum Ersetzen fehlender Werte bei stetigen Zielvariablen wurden für die Studien, neben den primären Analysen (LOCF-Methode) auch Repeated-Measures-Analysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 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.

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

Ein p-Wert $<0,2$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Liegt der p-Wert unter 0,05, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Meta-Analyse durchgeführt. Meta-Regressionen werden bei geringer Studienzahl (<5) nicht durchgeführt.

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

- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)

Für die beiden Teilpopulationen C1 und C2 wurden für alle Subgruppenanalysen nach dem Alter und Geschlecht die Endpunkte Post hoc berechnet, da im Studienbericht nur Subgruppenauswertungen der gesamten Studienpopulation vorliegen.

Für das quantitative Merkmal ‚Alter‘ wurden 65 Jahre als Trennpunkt für die Subgruppenkategorien gewählt, um die Population der älteren Patienten gemäß Leitlinien der DDG zu berücksichtigen.

Es wurden keine Subgruppenanalysen nach dem Schweregrad der Erkrankung durchgeführt. Die Begründung hierfür ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 angegeben.

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 Analysemethoden 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. Insgesamt ist es notwendig,

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. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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:

- *Genau 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.*

Für die sekundäre Fragestellung liegt im betreffenden Anwendungsgebiet, Add-on Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) keine direkt vergleichende Head-to-Head-Studie vor. Deshalb werden für den Vergleich von Saxagliptin mit anderen DPP-4-Inhibitoren in der Add-on Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) adjustierte indirekte Vergleiche gegen andere in Deutschland zugelassene DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin als Gruppe und Sitagliptin, die Leitsubstanz der DPP-4-Inhibitoren) betrachtet.

Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen (Glenny et al., 2005).

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk und wird für Insulin+Saxagliptin±Metformin vs. Insulin+DPP-4-Inhibitor±Metformin mit Insulin+Placebo±Metformin als Brückenkomparator durchgeführt.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

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.

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

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

$$\text{Das 95\% Konfidenzintervall für } \ln \theta_{BC} \text{ berechnet sich als } \ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR, sowie das HR. Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substantieller klinischer Heterogenität, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches führen kann, können entsprechende Studien aus dem indirekten Vergleich begründet ausgeschlossen werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181057	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 28 Wochen	Insulin±Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Insulin±Metformin +Placebo
D1680C00007	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 12 Wochen Verlängerungsphase: 40 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	laufend	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
CV181142	nein	laufend	6 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Der Studienstatus ist zum 21.1.2013 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor ¹ .
CV181142	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor. Außerdem beträgt die Studiendauer nur sechs Wochen.

¹die Ergebnisse der Studie werden 2013 veröffentlicht

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 04.02.2013 nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Saxagliptin erzielte insgesamt 209 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=17) wurden die verbleibenden 192 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gesichtet. Die Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Basierend auf den Informationen des Titels und des Abstracts wurden 183 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 9 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im

Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 7 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-183, Ausschlussgrund: es handelte sich nicht um eine randomisierte klinische Studie).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche zwei relevante Treffer. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die Publikationen von (Nowicki et al., 2011) und (Barnett et al., 2012).

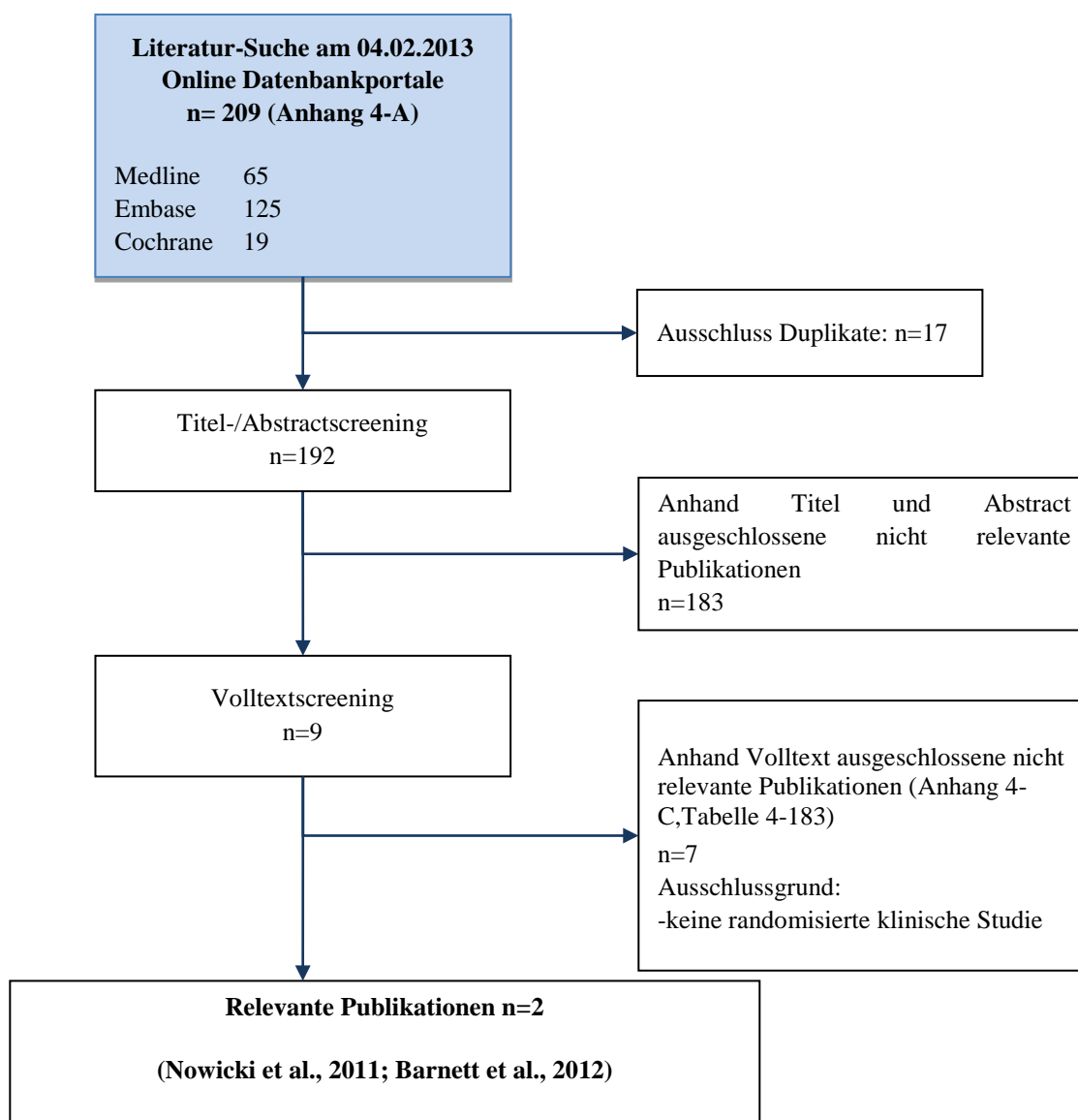


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-7) 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 4-9: 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)
CV181057	clinicaltrials.gov [NCT00757588] (ClinicalTrials.gov, 2013c)	ja	ja
D1680C00007 (CV181062)	clinicaltrials.gov [NCT00614939] (ClinicalTrials.gov, 2013b) WHO ICTRP [EUCTR2007-004951-12-LV] (ICTRP Search Portal, 2013a)	ja	ja

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

4.3.1.1.4 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 4-10: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
CV1810 57 ^d	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2011)	ja [NCT00757588] (ClinicalTrials.gov, 2013c)	ja (Barnett et al., 2012)
D1680C 00007 (CV181062)	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010)	ja [NCT00614939] (ClinicalTrials.gov, 2013b) [EUCTR2007-004951-12-LV] (ICTRP Search Portal, 2013a)	ja (Nowicki et al., 2011)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

<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: Diese Studie ist zwar placebokontrolliert, ermöglicht jedoch aufgrund von Datenauswertungen auch einen Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführ- ung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CV181057	RCT, multizentrische, placebo- kontrollierte, doppelblinde Parallelstudie der Phase III b, Zuteilungs- verhältnis 2:1	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit Insulin oder in Kombination mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$).	Insulin± Metformin+Saxa- gliptin(n=304) vs. Insulin±Metfor- min+Placebo (n=151)	4 Wochen Run-in Phase: Medikation wie bisher Behandlung: 24 Wochen Kurzzeitphase 52 Wochen komplett	International (10 Länder, 72 Zentren), 13.11.2008 – 28.04.2010	Primärer Endpunkt: Blutzuckerkontrolle anhand der HbA1c Veränderung nach 24 Wochen Weitere patientenrelevante Endpunkte: Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur Woche 24 Gewichtsveränderung Hypoglykämie Unerwünschte Ereignisse
D1680C000 07	RCT, parallel, doppelblind, placebo- kontrolliert, multizentrisch, 1:1 Randomisierung, Phase III Studie	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und einer Niereninsuffizienz ¹ [NI] (Kreatinin- Clearance (CrCl)<50 mL/min innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn). Patienten mussten eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (HbA1c $\geq 7\%$ und \leq 11%) und eine CrCl von <50 mL/min im Screening haben. Patienten, die Insulin oder andere OADs	OAD±Insulin+ Saxagliptin 2,5 mg vs. OAD±Insulin+ Placebo (OAD ±Insulin als Hintergrund- medikation)	2 Wochen Run-in: Diäteinhaltung und „lifestyle“- Programm wie bei klinischer Routinebehandlung Behandlung: 12 Wochen Kurzzeitphase 52 Wochen komplett	International (69 Zentren in 13 Ländern), 22.01.2008 – 09.03.2010	Primärer Endpunkt: Blutzuckerkontrolle anhand der HbA1c Veränderung nach 12 Wochen Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Blutzuckerkontrolle anhand der HbA1c Veränderung nach 52 Wochen Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur Woche 24 Gewichtsveränderung Hypoglykämie Unerwünschte Ereignisse

 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 Durchführ- ung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		erhielten, mussten eine stabile Dosis bekommen				

¹ Eingeschlossen wurden Patienten mit moderater (CrCl ≥ 30 to < 50 mL/min) und schwerer (CrCl < 30 mL/min ohne Dialyse) Niereninsuffizienz und Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium (dialysepflichtig)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin ±Metformin +Placebo	<p>4 Wochen Lead-in Phase: Diät+ Übungsprogramm + offene Gabe von Insulin und Metformin (gleiche Dosiseinnahme wie vor Studienbeginn)</p> <p>24 Wochen: Weiterführung der offenen Insulin+Metformingabe, zusätzlich Saxagliptin 5 mg oder Placebo</p> <p>Keine andere Insulintypgabe möglich, Insulindosisänderung als Notfallmedikation</p> <p>52 Wochen: Weiterführung der Studienmedikation, aber Dosisanpassung und Änderung des Insulintyp möglich</p>
D1680C000 07	OAD±Insulin+Saxagliptin	OAD±Insulin+ Placebo	<p>2 Wochen Run-in: Diäteinhaltung und „lifestyle“-Programm wie bei klinischer Routinebehandlung, Plasmaglukosewert und Hypoglykämien alle 2 Tage in Tagebuch eintragen</p> <p>12 Wochen: Saxagliptin 2,5 mg vs. Placebo Hintergrund OAD und Insulin-Therapie wird beibehalten, Anpassung nur falls eine Hypoglykämie droht</p> <p>52 Wochen: Saxagliptin 2,5 mg vs. Placebo begleitende Antidiabetika Medikation kann zusätzlich gestartet werden, Anpassung nun auch bei unzureichender Blutzuckerkontrolle möglich</p>

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
CV181057 Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	57,3 (9,43)	60,5 / 39,5	32,57 (5,649)	87,65 (18,565)
Insulin ±Metformin +Placebo	151	57,3 (9,27)	55,0 / 45,0	31,76 (4,757)	86,21 (16,544)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1680C00007					
Insulin+OAD+Saxagliptin	85	66,8 (8,27)	62,4 / 37,6	31,2 (6,08)	83,6 (15,74)
Insulin+OAD+Placebo	85	66,2 (9,08)	51,8 / 48,2	30,2 (6,77)	82,2 (14,39)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie Gruppe	N	Ausgangswert HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
CV181057				
Insulin±Metformin+ Saxagliptin	304	8,67 (0,896)	11,8 (6,93)	Nach 52 Wochen: 58 (19,1)
Insulin ±Metformin +Placebo	151	8,64 (0,855)	12,2 (7,37)	26 (17,2)
D1680C00007				
Insulin+OAD+Saxagliptin	85	8,5 (1,22)	15,1 (7,45)	43 (50,6)
Insulin+OAD+Placebo	85	8,1 (1,08)	18,2 (8,53)	35 (41,2)

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

Die Studie CV181057 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase IIIb-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit Insulin oder in Kombination mit Insulin+Metformin zu untersuchen. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerspiegel durch Insulin allein oder Insulin in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte (HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$). Randomisiert wurden 455 Patienten in einem 2:1-Zuteilungsverhältnis, stratifiziert nach der Einnahme von Metformin (69% der Studienteilnehmer erhielten Metformin).

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das mittlere Alter betrug 57,3 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 60,5% bzw. 55,0%. Auch für die mittleren BMI-Werte (32,57 kg/m² und 31,76 kg/m²), das mittlere Gewicht (87,65 kg und 86,21 kg), den HbA1c-Wert (8,67% und 8,64%) und die mittlere Krankheitsdauer (11,8 und 12,2 Jahre) konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Anteil der Studienabbrecher war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich (11,8% und 11,3% nach 24 Wochen und 19,1% und 17,2% nach 52 Wochen).

D1680C00007 ist eine 52-wöchige, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c Wert zwischen $\geq 7\%$ und $\leq 11\%$.) und einer Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$ innerhalb der letzten drei Monate) untersucht. Die Studie besteht aus einer 12-wöchigen Behandlungsphase, gefolgt von einer 40-wöchigen Verlängerungsphase. Antidiabetika, die bereits vor der Studie von den Patienten eingenommen wurden, wurden während der Studie fortgesetzt; eine Anpassung der Medikation war bei Auftreten von Hypoglykämien (während der 12-wöchigen Phase) oder bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (während der 40-wöchigen Behandlungsphase) erlaubt.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das mittlere Alter betrug 66,8 bzw. 66,2 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 62,4% bzw. 51,8%. Auch für die mittleren BMI-Werte ($31,2 \text{ kg/m}^2$ und $30,2 \text{ kg/m}^2$), das mittlere Gewicht ($83,6 \text{ kg}$ und $82,2 \text{ kg}$) und den HbA1c-Wert ($8,5\%$ und $8,1\%$) konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Patienten in der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe hatten im Mittel eine etwas kürzere Krankheitsdauer (Diabetes mellitus Typ 2) als Patienten in der Insulin+OAD+Placebo-Gruppe. Der Anteil der Studienabbrecher war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich ($50,6\%$ und $41,2\%$ bis zur 52-ten Woche), wobei die häufigsten Gründe dafür die Rücknahme der Einwilligungserklärung (17/10 Patienten) und das Verfehlen glykämischer Ziele während der Studie (16 / 13 Patienten) waren.

Charakterisierung der Teilpopulationen der Studie CV181057:

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie Insulin+Metformin ist, wurden aus der Studie CV181057 zwei Teilpopulationen gebildet:

1. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin (Post-hoc-Neuberechnung des Kontrollarms, Teilpopulation C1).
2. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden gegen Insulin+Metformin (innerhalb des Behandlungsstratums „Insulin+Metformin“, Teilpopulation C2).

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1 – Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m^2) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
CV181057 Insulin±Metformin+ Saxagliptin	304	57,2	60,5 / 39,5	32,57 (5,649)	87,65 (18,565)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
Insulin+Metformin+ Placebo	105	57,0	53,3 / 46,7	32,15 (4,620)	87,77 (16,275)

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1 – Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo)

Studie Gruppe	N	Ausgangswert HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
CV181057				
Insulin±Metformin+ Saxagliptin	304	8,67 (0,896)	11,8 (6,93)	58 (19,08)
Insulin+Metformin +Placebo	105	8,63 (0,893)	13,1 (7,64)	19 (18,10)

Die Charakteristika zwischen der Behandlungsgruppe Saxagliptin±Metformin+Insulin und der Post hoc berechneten Behandlungsgruppe Insulin+Metformin+Placebo unterscheiden sich ebenfalls (wie in der gesamten Studie) nicht wesentlich.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2 – Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
CV181057					
Saxagliptin+Insulin+ Metformin	209	56,5	60,8 / 39,2	33,02 (5,723)	88,45 (18,838)
Insulin+Placebo+ Metformin	105	57,0	53,3 / 46,7	32,15 (4,620)	87,55 (16,275)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2– Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo)

Studie Gruppe	N	Ausgangswert HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
CV181057				
Saxagliptin+Insulin+Metformin	209	8,66 (0,902)	11,7 (7,22)	35 (16,7)
Insulin+Placebo+Metformin	105	8,63 (0,893)	13,1 (7,64)	19 (18,1)

Die Charakteristika der Behandlungsgruppen der Teilpopulation C2 sind ebenfalls ähnlich. Dadurch dass die Patienten hier stratifiziert nach der Metformin-Einnahme randomisiert wurden, bleibt die Strukturgleichheit, die man durch die Randomisierung erreicht, gewährleistet.

Charakterisierung der Teilpopulation der Studie D1680C00007:

In der Studie D1680C00007 erhielten nicht alle Patienten eine Insulinmedikation. Da in der OAD±Insulin+Placebo-Gruppe weniger als 80% Insulin zu sich nahmen, wurde die Zielpopulation Insulin+OAD+Saxagliptin gegen Insulin+OAD+Placebo zusätzlich betrachtet.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Insulin+OAD+Saxagliptin gegen Insulin+OAD+Placebo)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1680C00007					
Insulin+OAD+Saxagliptin	66	66,02 (8,52)	66,7 / 33,3	31,81 (6,55)	84,43 (16,91)
Insulin+OAD+Placebo	49	63,94 (8,65)	55,1 / 44,9	31,67 (7,85)	84,57 (15,09)

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Insulin+OAD+Saxagliptin gegen Insulin+OAD+Placebo)

Studie Gruppe	N	Ausgangswert HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
D1680C00007				
Insulin+OAD+Saxagliptin	66	8,5 (1,3)	15,4 (7,7)	34 (49,3)
Insulin+OAD+Placebo	49	8,2 (1,0)	20,4 (7,7)	26 (50,0)

In der Subpopulation der Studie D1680C00007 blieb die Strukturgleichheit, die man durch Randomisierung erreicht, trotz der neu analysierten Behandlungsarme Insulin+OAD+Saxagliptin gegen Insulin+OAD+Placebo erhalten.

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 4-21: 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			
CV181057	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00007	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie CV181057 um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierung stratifiziert nach der Metformin-Einnahme wurde adäquat mittels eines Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Die Patienten und Behandler waren verblindet. Nur im Falle eines medizinischen Notfalles oder einer Schwangerschaft konnte die Verblindung von dem behandelnden Arzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Auch nach den ersten Auswertungen der Studienergebnisse verblieben die Ärzte sowie die Patienten weiterhin verblindet. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Die Studie D1680C00007 ist ebenfalls eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde placebo-kontrollierte Studie. Es fand eine nach dem Schweregrad der Nierenschädigung stratifizierte Randomisierung via IVRS statt. Patienten und Behandler waren verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypo- glykämien	Gewichts- verän- derung	Uner- wünschte Ereignisse	Folge- komplika- tionen	Gesamt- mortalität	Verände- rung tägliche Insulindosis
CV181057	ja	ja	ja	ja*	nein**	ja
D1680C00007	ja	ja	ja	ja*	nein**	ja

*Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte „kardiale Morbidität und Mortalität“ verwendet. Für andere Folgekomplikationen liegen keine Daten vor.

**Mortalität war in der Studie CV181057 und D1680C00007 nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht adäquat im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Insgesamt gab es 1 Todesfall in der Saxagliptin+Insulin-Gruppe in der Studie CV181057, 3 in der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe und 4 in der Insulin+OAD+Placebo-Gruppe der Studie D1680C00007. Die Auswertung der Anzahl der Todesfälle erfolgte im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hyperosmolare Komata	Stationäre Behand- lungen	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Therapie- zufriedenheit	Ausmaß der Blutzucker- senkung (HbA1c)
CV181057	nein	nein	nein	nein	ja
D1680C00007	nein	nein	nein	nein	ja

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu einigen der vorab definierten Zielgrößen liegen keine relevanten Studien vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden Endpunkte: Einige Folgekomplikationen (Erblindung / Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität), stationäre Behandlungen, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.

Verwendete Daten

Zunächst wurde die gesamte Studie CV181057 für die Betrachtung des Zusatznutzens dargestellt, d. h. die Behandlungsgruppen Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+Placebo.

Um den Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) darzustellen, wurden weiterhin die Ergebnisse zweier Teilpopulationen (Behandlungssituationen) aus der Studie CV181057 differenziert betrachtet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen:

1. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin (Post-hoc-Neuberechnung des Kontrollarms, Teilpopulation C1) (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012b).
2. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden gegen Insulin+Metformin (innerhalb des Behandlungsstratums „Insulin+Metformin“, Teilpopulation C2) (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012b).

Die Patienten konnten während der Studie zu bestimmten Zeitpunkten eine Insulindosiserhöhung (als Notfallmedikation) bekommen, falls bestimmte glykämische Kriterien nicht erfüllt waren. Es werden sowohl Analysen für die Population inklusive einer Insulindosiserhöhung als auch für die Population ohne Insulindosiserhöhung dargestellt.

Zusätzlich sollen auch die Ergebnisse für die Patientengruppe mit einer Niereninsuffizienz gezeigt werden. Für diese Patienten ist die Behandlung mit Metformin gemäß der Metformin-Fachinformation nicht angezeigt. Hierfür liegt die von BMS/AZ durchgeführte Studie D1680C00007 vor, welche einen Vergleich von OAD±Insulin+Saxagliptin (2,5 mg) gegen OAD±Insulin+Placebo ermöglicht. Als OAD wurden hier hauptsächlich Sulfonylharnstoffe und zu einem geringen Teil auch Acarbose, Glitazone und Glinide verabreicht.

Da in der OAD±Insulin+Placebo-Gruppe weniger als 80% Insulin erhielten, wurde nur die folgende Teilpopulation betrachtet, um den Zusatznutzen der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie darzustellen:

1. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin und einem OAD behandelt wurden, gegen Insulin+OAD (Post-hoc-Neuberechnung des Behandlungsarmes) (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012a).

4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, muss für die Beurteilung der Hypoglykämierate das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c-Wert) bekannt sein und kann nur gemeinsam betrachtet werden.

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 wurden daher zunächst das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c) und dann das Auftreten von Hypoglykämien getrennt voneinander operationalisiert und beschrieben. Im Anschluss wurden diese Endpunkte gemeinsam betrachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Dafür wird als Composite-Endpunkt

das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5%/<7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012a; AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012b). Die Methodik, anhand welcher die gemeinsame Betrachtung vorgenommen wurde, kann aus der Tabelle 4-6 entnommen werden.

4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT

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

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

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

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

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
CV181057	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24/52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24/52 (LOCF) betrachtet.) Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell durchgeführt Daten wurden unabhängig und abhängig einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.
D1680C00 007	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 (LOCF) betrachtet.) Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell durchgeführt

LOCF: Last Observation Carried Forward

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (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
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in der Studie CV181057 als Differenz aus den adjustierten Mittelwerten der HbA1c-Werte in Woche 24 bzw. Woche 52 und dem adjustierten Mittelwert des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (Analysis of covariance, ANCOVA). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten (Randomized Subjects). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand des HbA1c-Wertes“ ist somit in der Studie niedrig.

Auch in Studie D1680C00007 wurde der Endpunkt ebenfalls als Differenz aus den adjustierten Mittelwerten der HbA1c-Werte in Woche 52 und dem adjustierten Mittelwert des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (Analysis of covariance, ANCOVA). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den

Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand des HbA1c-Wertes“ ist somit in der Studie niedrig.

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

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung % (in %) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung % (in %) Mittelwert* (SE)	
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin				Insulin±Metformin+Placebo				
LOCF									
24 Wochen [°]	300	8,67 (0,052)	7,92 (0,061)	-0,75 (0,053)	149	8,66 (0,070)	8,32 (0,089)	-0,32 (0,074)	-0,41 (0,089) [-0,59;-0,24]
24 Wochen ^{°°}	300	8,67 (0,052)	7,89 (0,060)	-0,76 (0,054)	149	8,66 (0,07)	8,23 (0,083)	-0,41 (0,074)	-0,36 (0,088) [-0,53;-0,18]
52 Wochen ^{°°}	300	8,67 (0,052)	7,94 (0,071)	-0,70 (0,065)	149	8,66 (0,07)	8,27 (0,086)	-0,36 (0,09)	-0,34 (0,107) [-0,56;-0,13]
Repeated-Measures-Analyse									
24 Wochen [°]	n.b.	8,67 (0,052)	n.b.	-0,83 (0,049)	n.b.	8,66 (0,07)	n.b.	-0,38 (0,070)	-0,44 (0,084) [-0,61;-0,28]
24 Wochen ^{°°}	n.b.	8,67 (0,052)	n.b.	-0,78 (0,053)	n.b.	8,66 (0,07)	n.b.	-0,41 (0,074)	-0,37 (0,089) [-0,54;-0,20]
52 Wochen ^{°°}	n.b.	8,67 (0,052)	n.b.	-0,75 (0,055)	n.b.	8,66 (0,07)	n.b.	-0,38 (0,076)	-0,37 (0,092) [-0,55;-0,19]

*adjustiert nach Ausgangswert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten;

^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; n.b.: nicht berichtet

Die Studie CV181057 (Tabelle 4-26) zeigte die Überlegenheit von Insulin±Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin±Metformin+Placebo bei der Senkung des HbA1c-Wertes. Die Differenz von -0,36% nach 24 Wochen und -0,34% nach 52 Wochen war statistisch signifikant.

Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Als unterstützende Wirksamkeitsmessungen wurden Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle oder wegen einer Einnahme der Notfallmedikation aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle, erhoben.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	N	Studienabbrüche oder Patienten mit Notfallmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	69 (22,7)
Insulin±Metformin+Placebo	151	48 (31,8)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,63 [0,41;0,97]

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Die Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin war in der Studie CV181057 bezogen auf die HbA1c-Reduktion in beiden Dosisgruppen nach 24 Wochen und nach 52 Wochen signifikant besser als die Behandlung mit Insulin±Metformin+Placebo. Die Anzahl an Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle die Studie abbrachen oder ein Notfallmedikament einnahmen, war in der Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe signifikant höher als in den Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppen. Nach 52 Wochen wurde diese Operationalisierung des Endpunktes nicht weiter berücksichtigt.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung % (in %) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung % (in %) Mittelwert* (SE)	
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
LOCF									
24 Wochen [°]	300	8,67 (0,052)	7,92 (0,061)	-0,75 (0,051)	103	8,65 (0,088)	8,27 (0,107)	-0,38 (0,087)	-0,37 (0,101) [-0,57;-0,18]
24 Wochen ^{°°}	300	8,67 (0,052)	7,89 (0,060)	-0,78 (0,051)	103	8,65 (0,088)	8,20 (0,098)	-0,45 (0,087)	-0,33 (0,101) [-0,53;-0,13]
52 Wochen ^{°°}	300	8,67 (0,052)	7,94 (0,071)	-0,73 (0,061)	103	8,65 (0,088)	8,22 (0,096)	-0,44 (0,104)	-0,29 (0,121) [-0,53;-0,06]
Repeated-Measures-Analyse									
24 Wochen ^{°°}	n.b.	8,67 (0,052)	n.b.	-0,80 (0,050)	103	8,65 (0,088)	n.b.	-0,46 (0,050)	-0,34 (0,099) [-0,53;-0,14]
52 Wochen ^{°°}	n.b.	8,67 (0,052)	n.b.	-0,76 (0,052)	103	8,65 (0,088)	n.b.	-0,44 (0,089)	-0,32 (0,104) [-0,52;-0,12]

*adjustiert nach Ausgangswert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten;

^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; n.b.: nicht berichtet

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)

Studie	N	Studienabbrüche oder Patienten mit Notfallmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, N/n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen^{oo}		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	69 (22,7)
Insulin+Metformin+Placebo	105	29 (27,6)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,77 [0,46;1,28]

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ^{oo}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Beim Vergleich der Teilpopulation C1 (Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin+Metformin+Placebo) gab es eine signifikante HbA1c-Reduktion nach 24 und 52 Wochen zugunsten der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Im Behandlungsarm mit Saxagliptin bzw. Placebo lag die Reduktion bei -0,78% bzw. -0,45% nach 24 Wochen und -0,73% bzw. -0,44% nach 52 Wochen. Die Anzahl an Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle die Studie abbrachen oder ein Notfallmedikament einnahmen unterschied sich in den Behandlungsgruppen nicht signifikant (22,7% in der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe und 27,6% in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe) nach 24 Wochen. Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung % (in %) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung % (in %) Mittelwert* (SE)	
LOCF									
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
24 Wochen [°]	206	8,66 (0,063)	7,87 (0,075)	-0,79 (0,059)	103	8,65 (0,088)	8,27 (0,107)	-0,38 (0,084)	-0,41 (0,103) [-0,62;-0,21]
24 Wochen ^{°°}	206	8,66 (0,063)	7,85 (0,074)	-0,81 (0,059)	103	8,65 (0,088)	8,20 (0,098)	-0,45 (0,084)	-0,37 (0,103) [-0,57;-0,16]
52 Wochen ^{°°}	206	8,66 (0,063)	7,87 (0,083)	-0,79 (0,070)	103	8,65 (0,088)	8,22 (0,096)	-0,44 (0,099)	-0,35 (0,121) [-0,59;-0,11]
Repeated-Measures Analyse									
24 Wochen ^{°°}	n.b.	8,66 (0,063)	n.b.	-0,81 (0,059)	103	8,65 (0,088)	n.b.	-0,46 (0,083)	-0,36 (0,102) [-0,56;-0,16]
52 Wochen ^{°°}	n.b.	8,66 (0,063)	n.b.	-0,81 (0,061)	103	8,65 (0,088)	n.b.	-0,44 (0,087)	-0,37 (0,106) [-0,58;-0,17]

*adjustiert nach Ausgangswert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; LOCF: Last Observation Carried Forward

[°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)

Studie	N	Studienabbrüche oder Patienten mit Notfallmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, N/n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen[°]		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	209	40 (19,1)
Insulin+Metformin+Placebo	105	29 (27,6)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,62 [0,36;1,07]

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; [°]Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Beim Vergleich der beiden Behandlungsarme von Teilpopulation C2 hatte die Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe eine signifikant höhere HbA1c-Reduktion als die Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe (Saxagliptin -0,81% nach 24 und -0,79% nach 52 Wochen, Placebo -0,45% nach 24 Wochen und -0,44% nach 52 Wochen). Die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle war in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe zwar etwas höher (27,6% versus 19,1%), aber nicht statistisch signifikant.

Die Analyse mit dem Repeated Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Die Auswertungen zu den Teilpopulationen bestätigen die Ergebnisse der Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung % (in %) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung % (in %) Mittelwert* (SE)	
LOCF									
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin				Insulin+OAD+Placebo				
52 Wochen ^o	63	8,49 (0,151)	7,43 (0,147)	-1,18 (0,166)	50	8,30 (0,144)	8,09 (0,228)	-0,39 (0,182)	-0,79 (0,238) [-1,26;-0,32]
Repeated-Measures Analyse									
52 Wochen ^o	n.b.	n.b.	n.b.	-1,38 (0,192)	n.b.	n.b.	n.b.	-0,45 (0,212)	-0,93 (0,282) [-1,49;-0,37]

*adjustiert nach Ausgangswert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward ^oDaten einschließlich der Patienten, die eine Medikationsanpassung erhielten; n.b.: nicht berichtet; OAD: Orale Antidiabetika

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	N	Studienabbrüche oder Patienten mit Notfallmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, N/n (%)
D1680C00007		
Nach 52 Wochen		
Insulin+OAD+Saxagliptin	65	13 (20,0)
Insulin+OAD+Placebo	50	10 (20,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,0 [0,40;2,51]

OAD: Orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

In der Studie D1680C00007 wurde der HbA1c-Wert bei niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikern in der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe um -1,18% und in der Insulin+OAD+Placebo-Gruppe nur um -0,39% gesenkt. Diese Differenz von -0,79% ist statistisch signifikant. Bei der Anzahl der Studienabbrücker aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen entdeckt werden.

Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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 <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich die Studien stark unterscheiden z. B. in ihren Populationen oder ihrer Medikation.

4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT

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

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

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

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

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24/52 Wochen der Behandlungsphase („Patientenberichtete Hypoglykämien“) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 24/52 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) Daten wurden unabhängig und abhängig einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.
D1680C00007	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch („Patientenberichtete Hypoglykämien“) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) („Bestätigte Hypoglykämien“)

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 „Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CV181057: Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten unter 50 mg/dL sank und symptomatisch war. Patientenberichtete Hypoglykämien waren symptomatisch und wurden vom Patienten bei den einzelnen Visiten angegeben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Treated Subjects).

D1680C00007: Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten unter 50 mg/dL sank und symptomatisch war. Patientenberichtete Hypoglykämien waren symptomatisch und wurden vom Patienten anhand eines Tagebuchs erhoben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie CV181057	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
24 Wochen	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin±Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie°	304 56 (18,4)	151 30 (19,9)	0,91 [0,56;1,49]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie°°	304 57 (18,8)	151 32 (21,2)	0,86 [0,53;1,39]
52 Wochen	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin±Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie°°	304 69 (22,7)	151 40 (26,5)	0,81 [0,52;1,28]

KI: Konfidenzintervall; °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie CV181057	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
24 Wochen	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin±Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie°	304 16 (5,3)	151 5 (3,3)	1,62 [0,58;4,52]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie°°	304 16 (5,3)	151 7 (4,6)	1,14 [0,46;2,84]
52 Wochen	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin±Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie°°	304 23 (7,6)	151 10 (6,6)	1,15 [0,53;2,49]

KI: Konfidenzintervall; °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten;

In der Studienpopulation der Studie CV181057 traten nach 24 bzw. 52 Wochen bei 18,8% bzw. 22,7% der mit Insulin±Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten und bei 21,2% bzw. 26,5% der mit Insulin±Metformin+Placebo behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Das Odds Ratio für eine patientenberichtete Hypoglykämie zeigt sowohl

nach 24 als auch nach 52 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen. In der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe brach ein (0,3%) Patient aufgrund einer Hypoglykämie die Studie ab, wobei diese als mild eingestuft wurde und nicht durch die Studienmedikation bedingt war. In der Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe gab es keine Studienabbrecher aufgrund von Hypoglykämien. Bestätigte Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) kamen in der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe nach 24 bzw. 52 Wochen bei 5,3% bzw. 7,6% der Patienten vor und in der Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe bei 4,6% bzw. 6,6% der Patienten. Auch hier zeigte das Odds Ratio keinen statistisch signifikanten Unterschied zu beiden Zeitpunkten bezüglich der Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor Notfallbehandlung (Teilpopulation C1)

Studie CV181057	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
24 Wochen	Insulin±Metformin+ Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie [°]	304 56 (18,4)	105 19 (18,1)	1,02 [0,57;1,82]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	304 57 (18,8)	105 20 (19,0)	0,98 [0,56;1,73]
52 Wochen	Insulin±Metformin+ Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	304 69 (22,7)	105 25 (23,8)	0,94 [0,56;1,59]

KI: Konfidenzintervall; [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)

Studie CV181057	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
24 Wochen	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie [°]	304 16 (5,3)	105 2 (1,9)	2,86 [0,65;12,66]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	304 16 (5,3)	105 3 (2,9)	1,89 [0,54;6,62]
52 Wochen	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	304 23 (7,6)	105 5 (4,8)	1,64 [0,61;4,42]

KI: Konfidenzintervall; [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Es gab sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe und Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe im Auftreten von patientenberichteten und bestätigten Hypoglykämien. Nach 24 Wochen kamen patientenberichtet Hypoglykämien in der Saxagliptin bzw. Placebo-Gruppe bei 18,8% bzw. 19,0% der Patienten vor und nach 52 Wochen in 22,7% bzw. 23,8% der Patienten. Bestätigte Hypoglykämien waren in beiden Behandlungsgruppen deutlich seltener (5,3% bzw. 2,9% in der Saxagliptin bzw. Placebo-Gruppe nach 24 Wochen und 7,6% bzw. 4,8% nach 52 Wochen) zu verzeichnen. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor Notfallbehandlung (Teilpopulation C2)

Studie CV181057	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
24 Wochen	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie [°]	209 36 (17,2)	105 19 (18,1)	0,94 [0,51;1,74]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	209 37 (17,7)	105 20 (19,0)	0,91 [0,50;1,67]
52 Wochen	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	209 47 (22,5)	105 25 (23,8)	0,93 [0,53;1,62]

KI: Konfidenzintervall; [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)

Studie CV181057	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
24 Wochen	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie [°]	209 10 (4,8)	105 2 (1,9)	2,59 [0,56;12,03]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	209 10 (4,8)	105 3 (2,9)	1,71 [0,46;6,35]
52 Wochen	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	209 15 (7,2)	105 5 (4,8)	1,55 [0,55;4,38]

KI: Konfidenzintervall; [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Auch bei der Teilpopulation C2 zeigte die Gesamtrate der patientenberichteten und bestätigten Hypoglykämien keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse sind ähnlich zur vorher betrachteten Teilpopulation C1 mit Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor Notfallbehandlung (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie D1680C00007	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
52 Wochen	Insulin+OAD+Saxagliptin	Insulin+OAD+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie	69 20 (29,0)	52 16 (30,8)	0,92 [0,42;2,01]

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor Notfallbehandlung (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie D1680C00007	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
52 Wochen	Insulin+OAD+Saxagliptin	Insulin+OAD+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie	69 7 (10,1)	52 3 (5,8)	1,76 [0,48;6,48]

KI: Konfidenzintervall

In der Gruppe der niereninsuffizienten Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede bei patientenberichteten und bestätigten Hypoglykämien.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich die Studien stark unterscheiden z. B. in ihren Populationen oder ihrer Medikation.

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

4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

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 4-44: Operationalisierung von Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
CV181057	<ol style="list-style-type: none"> Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung Anhand von Responder-Analysen: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten („Responder“), die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 und 52 erreicht haben (LOCF) Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 24/52 erreicht haben (LOCF)
D1680C00007	<ol style="list-style-type: none"> Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung Anhand von Responder-Analysen: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten („Responder“), die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 52 erreicht haben (LOCF) Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 52 erreicht haben (LOCF)

LOCF: Last Observation Carried Forward

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die einzelnen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckersenkung“ und „Hypoglykämien“ das Verzerrungspotenzial in den Studien als niedrig bewertet wurde, kann auch für die

gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft werden. Auch für die Responder-Analysen kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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

Im Folgenden wurden zunächst die in den vorherigen Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 dargestellten Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilt werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Blutzuckerkontrolle	Patientenberichtete Hypoglykämien	Bestätigte Hypoglykämien	Beurteilung
Studienpopulation				
CV181057				
24 Wochen	Vorteil	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
52 Wochen	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Teilpopulation C1 - Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo				
CV181057				
24 Wochen	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
52 Wochen	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Teilpopulation C2 – Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo				
CV181057				
24 Wochen	Vorteil	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
52 Wochen	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten				
D1680C00007				
52 Wochen	Vorteil	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen

Kein Unterschied: Kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen;

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels.;

In der Studie CV181057 (Studienpopulation und in den beiden Teilpopulationen C1 und C2) und der Studie D1680C00007 (niereninsuffiziente Patienten) gab es bezüglich der HbA1c-Reduktion beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied und zum Teil auch einen klinisch relevanten Unterschied (>0,35%) zugunsten der Saxagliptin-Gruppe. Jedoch gab es keine Unterschiede bei der Gesamtrate von Hypoglykämien (patientenberichtete oder bestätigte) in den Behandlungsgruppen. Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckerkontrolle und Anzahl der Hypoglykämien ergibt sich somit kein Zusatznutzen für Saxagliptin.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen [°]	300	14 (4,7)	103	2 (1,9)	2,47 [0,55;11,07]
24 Wochen ^{°°}	300	14 (4,7)	103	2 (1,9)	2,47 [0,55;11,07]
52 Wochen ^{°°}	300	19 (6,3)	103	0 (0,0)	14,34 [0,86;239,64]

KI: Konfidenzintervall; [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen [°]	300	38 (12,7)	103	6 (5,8)	2,34 [0,96;5,72]
24 Wochen ^{°°}	300	39 (13,0)	103	7 (6,8)	2,05 [0,89;4,74]
52 Wochen ^{°°}	300	44 (14,7)	103	8 (7,8)	2,04 [0,93;4,49]

KI: Konfidenzintervall; [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

In der Teilpopulation C1 gab es in der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe nach 24 und 52 Wochen mehr Patienten mit einem HbA1c-Wert <6,5% bzw. <7% ohne das Auftreten von

Hypoglykämien als in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. Dieser Effekt war allerdings statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
CV181057	Insulin+Metformin+ Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen [°]	206	13 (6,3)	103	2 (1,9)	3,40 [0,75;15,37]
24 Wochen ^{°°}	206	13 (6,3)	103	2 (1,9)	3,40 [0,75;15,37]
52 Wochen ^{°°}	206	14 (6,8)	103	0 (0,0)	15,59 [0,92;264,03]

KI: Konfidenzintervall; [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
CV181057	Insulin+Metformin+ Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen [°]	206	29 (14,1)	103	6 (5,8)	2,65 [1,06;6,60]
24 Wochen ^{°°}	206	30 (14,6)	103	7 (6,8)	2,34 [0,99;5,52]
52 Wochen ^{°°}	206	34 (16,5)	103	8 (7,8)	2,35 [1,04;5,28]

KI: Konfidenzintervall; [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Auch für die Teilpopulation C2 schnitt die Saxagliptin-Gruppe in Bezug auf eine adäquate Blutzuckerkontrolle ohne Auftreten von Hypoglykämien besser ab. Das Odds Ratio bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen der HbA1c-Werte von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht hatten, ist nach 52 Wochen statistisch signifikant.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin		Insulin+OAD+Placebo		
52 Wochen	63	8 (12,7)	50	5 (10,0)	1,31 [0,40;4,28]

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin		Insulin+OAD+Placebo		
52 Wochen	59	13 (22,0)	48	10 (20,8)	1,07 [0,42;2,72]

KI: Konfidenzintervall

Für die niereninsuffizienten Patienten in Studie D1680C00007 ergaben sich in den Responder-Analysen keine signifikanten Unterschiede, obwohl in der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe mehr Patienten einen HbA1c-Wert von unter 6,5% bzw. von unter 7,0% erreicht hatten, ohne dass Hypoglykämien aufgetreten sind.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich die Studien stark unterscheiden z. B. in ihren Populationen oder ihrer Medikation.

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

4.3.1.3.1.4 Gewichtsveränderung – 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 4-53: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24/52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.) Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell durchgeführt. Daten wurden unabhängig und abhängig von einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.
D1680C00007	Anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 (LOCF) betrachtet).

LOCF: Last Observation Carried Forward

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gewichtsveränderung wurde in Studie CV181057 als Differenz der adjustierten Mittelwerte des Körpergewichts in Woche 24 und Woche 52 des adjustierten Mittelwertes zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden (Randomized Subjects). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung ist somit in der Studie niedrig.

Die Gewichtsveränderung wurde in Studie D1680C000007 im Rahmen der Sicherheitsanalyse untersucht und wurde als Differenz zwischen dem Mittelwert in Woche 52 und dem Mittelwert zu Studienbeginn berechnet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Dieser Endpunkt wurde mit dem Safety Analysis Set untersucht. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung ist somit in der Studie niedrig.

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

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung kg Mittelwert (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung kg Mittelwert (SE)	
LOCF									
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin				Insulin±Metformin+Placebo				
24 Wochen [°]	303	87,71 (1,066)	88,01 (1,043)	0,39 (0,151)*	151	86,21 (1,346)	86,33 (1,355)	0,18 (0,209)*	0,22 (0,248) [-0,27;0,70]
24 Wochen ^{°°}	303	87,71 (1,066)	88,16 (1,048)	0,58 (0,166)*	151	86,21 (1,346)	86,48 (1,376)	0,38 (0,23)*	0,2 (0,273) [-0,33;0,74]
52 Wochen ^{°°}	303	87,71 (1,066)	88,42 (1,063)	0,77 (0,216)*	151	86,21 (1,346)	86,62 (1,368)	0,43 (0,3)*	0,33 (0,356) [-0,37;1,03]
Repeated-Measures-Analyse									
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin				Insulin±Metformin+Placebo				
24 Wochen ^{°°}	n.b.	87,71 (1,066)	n.b.	0,50 (0,159)*	n.b.	86,21 (1,346)	n.b.	0,36 (0,223)*	0,14 (0,268) [-0,38;0,67]
52 Wochen ^{°°}	n.b.	87,71 (1,066)	n.b.	0,80 (0,165)*	n.b.	86,21 (1,346)	n.b.	0,50 (0,231)*	0,30 (0,278) [-0,25;0,85]

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward **keine Adjustierung der Mittelwerte; n.b.: nicht berichtet ° Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Die gesamte Studienpopulation der Studie CV181057 zeigte sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Gewichtszunahme in beiden Behandlungsgruppen war während der gesamten Studiendauer gering.

Das Repeated-Measures-Modell für Studie CV181057 bekräftigt die Robustheit der Ergebnisse in Tabelle 4-55.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung kg Mittelwert* (SE)	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung kg Mittelwert* (SE)	
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
LOCF									
24 Wochen°	303	87,71 (1,066)	88,01 (1,043)	0,31 (0,145)	105	87,55 (1,588)	87,48 (1,587)	-0,08 (0,246)	0,38 (0,285) [-0,18;0,94]
24 Wochen°°	303	87,71 (1,066)	88,16 (1,048)	0,45 (0,159)	105	87,55 (1,588)	87,55 (1,628)	-0,01 (0,270)	0,46 (0,314) [-0,16;1,07]
52 Wochen°°	303	87,71 (1,066)	88,42 (1,063)	0,71 (0,202)	105	87,55 (1,588)	87,84 (1,626)	0,29 (0,342)	0,43 (0,397) [-0,36;1,21]
Repeated-Measures-Analyse									
24 Wochen°°	n.b.	87,71 (1,066)	n.b.	0,46 (0,154)	n.b.	87,55 (1,588)	n.b.	0,06 (0,263)	0,40 (0,304) [-0,20;0,99]
52 Wochen°°	n.b.	87,71 (1,066)	n.b.	0,75 (0,160)	n.b.	87,55 (1,588)	n.b.	0,36 (0,272)	0,39 (0,316) [-0,22;1,01]

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; LOCF: Last Observation Carried Forward °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

In Teilpopulation C1 nahm die Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe zwar etwas mehr an Gewicht zu als die Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung kg Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung kg Mittelwert* (SE)	
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
LOCF									
24 Wochen [°]	208	88,55 (1,306)	88,72 (1,281)	0,18 (0,178)	105	87,55 (1,588)	87,48 (1,587)	-0,09 (0,250)	0,27 (0,307) [-0,33;0,88]
24 Wochen ^{°°}	208	88,55 (1,306)	88,78 (1,285)	0,23 (0,196)	105	87,55 (1,588)	87,55 (1,628)	-0,02 (0,276)	0,25 (0,339) [-0,42;0,92]
52 Wochen ^{°°}	208	88,55 (1,306)	89,18 (1,294)	0,64 (0,258)	105	87,55 (1,588)	87,84 (1,626)	0,27 (0,362)	0,36 (0,445) [-0,51;1,24]
Repeated-Measures-Analyse									
24 Wochen ^{°°}	n.b.	88,55 (1,306)	n.b.	0,24 (0,193)	n.b.	87,55 (1,588)	n.b.	0,05 (0,272)	0,19 (0,334) [-0,46;0,84]
52 Wochen ^{°°}	n.b.	88,55 (1,306)	n.b.	0,71 (0,199)	n.b.	87,55 (1,588)	n.b.	0,35 (0,282)	0,36 (0,345) [-0,31;1,04]

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; LOCF: Last Observation Carried Forward [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

In Teilpopulation C2 verzeichnete die Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe nach 24 bzw. 52 Wochen eine Gewichtszunahme von 0,23 kg bzw. 0,64 kg, wohingegen die Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe nach 24 Wochen -0,02 kg Gewicht verloren hatte. Nach 52 Wochen war eine Gewichtszunahme von 0,27 kg festzustellen. Der Unterschied in den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant.

Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI] p-Wert
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung kg Mittelwert (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung kg Mittelwert (SE)	
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin				Insulin+OAD+Placebo				
LOCF									
52 Wochen	62	85,41 (2,184)	84,91 (2,026)	-0,54 (0,532)	50	85,88 (2,124)	86,09 (2,270)	0,24 (0,586)	-0,78 (0,768) [-2,30;0,74] 0,3112
Repeated-Measures-Analyse									
52 Wochen	n.b.	n.b.	n.b.	-0,41 (0,492)	n.b.	n.b.	n.b.	-0,03 (0,542)	-0,37 (0,719) [-1,81;1,05]

LOCF: Last Observation Carried Forward; n.b.: nicht berichtet, OAD: orales Antidiabetikum; KI: Konfidenzintervall

In der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe nahmen die niereninsuffizienten Patienten durchschnittlich -0,54 kg ab während die Patienten in der Insulin+OAD+Placebo-Gruppe 0,24 kg zunahmen, allerdings ist diese Differenz statistisch nicht signifikant.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich die Studien stark unterscheiden z. B. in ihren Populationen oder ihrer Medikation.

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

4.3.1.3.1.5 Veränderung der täglichen Insulindosis – 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 4-59: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anhand der absoluten Veränderungen der mittleren täglichen Insulindosis (Patienten schrieben täglich ihre Insulindosis mittels eines Tagebuchs auf und brachten es zu den jeweiligen Visiten mit) vom Ausgangswert bis Woche 24/52. Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell durchgeführt.
D1680C00007	Anhand der absoluten Veränderungen der mittleren täglichen Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 52 (Einheiten/Tag)

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die täglichen Insulindosis 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
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CV181057: Die Veränderung der täglichen Insulindosis wurde anhand der Differenz der täglichen mittleren Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 und 52 berechnet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden

(Randomized Subjects). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Veränderung der täglichen Insulindosis zusätzlich mit einem Repeated-Measures-Modell untersucht.

Auch in Studie D1680C00007 wurde der Endpunkt als Differenz aus den Mittelwerten der HbA1c-Werte in Woche 52 und der Insulindosis zu Studienbeginn berechnet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ ist somit in der Studie niedrig.

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

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SE)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung Mittelwert IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SE)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung Mittelwert IE/Tag (SE)	
LOCF									
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin				Insulin±Metformin+Placebo				
24 Wochen [°]	299	53,37 (1,269)	55,16 (1,312)	1,71 (0,704)*	151	55,26 (2,070)	60,3 (2,45)	5,01 (0,970)*	-3,30 (1,155) [-5,57;-1,03]
52 Wochen [°]	299	53,37 (1,269)	58,43 (1,482)	4,99 (0,967)*	151	55,26 (2,070)	61,48 (2,432)	6,21 (1,698)*	-1,25 (1,588) [-4,37;1,88]
Repeated-Measures-Analyse									
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin				Insulin±Metformin+Placebo				
24 Wochen [°]	n.b.	53,37 (1,269)	n.b.	1,84 (0,652)*	n.b.	55,26 (2,070)	n.b.	5,32 (0,910)*	-3,48 (1,096) [-5,62;-1,33]
52 Wochen [°]	n.b.	53,37 (1,269)	n.b.	5,67 (0,676)*	n.b.	55,26 (2,070)	n.b.	6,67 (0,943)*	-1,01 (1,138) [-3,24;1,22]

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward; [°]Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; n.b.: nicht berichtet; IE: Internationale Einheit

In Studie CV181057 mussten Patienten der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe ihre Insulindosis nach 24 Wochen nur leicht um 1,71 Einheiten erhöhen, wohingegen Patienten in der Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe ihre Insulindosis um 5,01 Einheiten erhöhen mussten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist somit nach 24 Wochen statistisch signifikant.

Nach 52 Wochen war in der Studie CV181057 kein signifikanter Unterschied zu erkennen.

Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert IE/Tag (SE)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	N	Ausgangs- wert Mittelwert IE/Tag (SE)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
LOCF									
24 Wochen°	299	53,37 (1,269)	55,1 (1,31)	1,7 (0,67)	105	54,15 (2,263)	59,8 (2,86)	5,7 (1,14)	-3,9 (1,32) [-6,5;-1,3]
52 Wochen°	299	53,37 (1,269)	58,43 (1,482)	5,06 (0,916)	105	54,15 (2,263)	61,29 (2,973)	7,14 (1,545)	-2,09 (1,796) [-5,62;1,44]
Repeated-Measures-Analyse									
24 Wochen°	n.b.	53,37 (1,269)	n.b.	1,88 (0,628)	n.b.	54,15 (2,263)	n.b.	5,93 (1,067)	-4,05 (1,238) [-6,48;-1,62]
52 Wochen°	n.b.	53,37 (1,269)	n.b.	5,70 (0,652)	n.b.	54,15 (2,263)	n.b.	7,58 (1,110)	-1,87 (1,287) [-4,40;0,65]

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward °Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; n.b.: nicht berichtet; IE: Internationale Einheit

In Teilpopulation C1 mussten beide Behandlungsgruppen ihre tägliche Insulindosis erhöhen, wobei die Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe ihre Insulindosis um mehr Einheiten erhöhen musste (5,7 und 7,14 IE/Tag jeweils nach 24 und 52 Wochen) als die Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe (um 1,7 IE/Tag und 5,06 IE/Tag jeweils nach 24 und 52 Wochen). Der Unterschied in den Behandlungsgruppen Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo ist nach 24 Wochen signifikant, nach 52 Wochen jedoch nicht mehr.

Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SE)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SE)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
LOCF									
24 Wochen°	205	52,21 (1,536)	53,9 (1,57)	1,7 (0,86)	105	54,15 (2,263)	59,8 (2,86)	5,7 (1,21)	-4,0 (1,49) [-7,0;-1,1]
52 Wochen°	205	52,21 (1,536)	56,97 (1,755)	4,73 (1,151)	105	54,15 (2,263)	61,29 (2,973)	7,19 (1,608)	-2,45 (1,978) [-6,35;1,44]
Repeated-Measures-Analyse									
24 Wochen°	n.b.	52,21 (1,536)	n.b.	1,77 (0,793)	n.b.	54,15 (2,263)	n.b.	5,95 (1,117)	-4,18 (1,371) [-6,87;-1,49]
52 Wochen°	n.b.	52,21 (1,536)	n.b.	5,26 (0,819)	n.b.	54,15 (2,263)	n.b.	7,60 (1,161)	-2,34 (1,421) [-5,13;0,45]

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; °Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; n.b.: nicht berichtet; IE: Internationale Einheit

Auch in der Teilpopulation C2 war der Unterschied in den Behandlungsgruppen Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo nach 24 Wochen statistisch signifikant, nach 52 Wochen jedoch nicht mehr. Beide Behandlungsgruppen mussten ihre tägliche Insulindosis erhöhen, wobei die Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe ihre Insulindosis um mehr Einheiten erhöhen musste (5,7 IE/Tag und 7,19 IE/Tag jeweils nach 24 und 52 Wochen) als die Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe (1,7 IE/Tag und 4,73 IE/Tag jeweils nach 24 und 52 Wochen).

Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppenunterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]		
	N	Ausgangs- wert Mittelwert IE/Tag (SE)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung Mittelwert IE/Tag (SE)	N	Ausgangs- wert Mittelwert IE/Tag (SE)		Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung Mittelwert IE/Tag (SE)
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin			Insulin+OAD+Placebo					
LOCF									
52 Wochen	67	50,49 (3,918)	50,67 (3,421)	0,18 (3,755)	55	41,47 (3,128)	45,69 (4,335)	4,22 (2,394)	-4,04 (4,45) [-12,76;4,69]

LOCF: Last Observation Carried Forward; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; IE: Internationale Einheit, OAD: orale Antidiabetika

Für die niereninsuffizienten Patienten zeigte sich nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Veränderung der täglichen Insulindosis.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich die Studien stark unterscheiden z. B. in ihren Populationen oder ihrer Medikation.

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

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- 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 4-65: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung ^a
CV181057	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Daten wurden unabhängig und abhängig einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.
D1680C00007	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

^aHinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in der Studie vorhandenen Definitionen verwendet

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ist in den beiden Studien niedrig. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standards. Die Endpunkterheber waren jeweils zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es jeweils nach Randomisierung und Medikationsbeginn in beiden Gruppen dieselben Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, erhoben. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057				
Nach 24 Wochen[°]				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	173 (56,9)	12 (3,9)	4 (1,3)
Insulin±Metformin+Placebo	151	90 (59,6)	6 (4,0)	3 (2,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,9 [0,6;1,33]	0,99 [0,37;2,7]	0,66 [0,15;2,98]
Nach 24 Wochen^{°°}				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	178 (58,6)	16 (5,3)	5 (1,6)
Insulin±Metformin+Placebo	151	93 (61,6)	7 (4,6)	3 (2,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,88 [0,59;1,31]	1,14 [0,46;2,84]	0,82 [0,19;3,5]
Nach 52 Wochen^{°°}				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	202 (66,4)	25 (8,2)	9 (3,0)
Insulin±Metformin+Placebo	151	108 (71,5)	13 (8,6)	3 (2,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,79 [0,51;1,21]	0,95 [0,47;1,92]	1,51 [0,4;5,64]

[°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

In der gesamten Studienpopulation der Studie CV181057 gab es zu keinem der beiden Zeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen. Während der Studie gab es einen Todesfall in der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Der Patient war jedoch schon 19 Jahre an Diabetes erkrankt, hatte Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, eine chronische obstruktive Lungenerkrankung, koronare

Herzkrankheit mit Myokardinfarkt, eine Perkutane Koronarintervention und einen Koronararterien Bypass.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057				
Nach 24 Wochen[°]				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	173 (56,9)	12 (3,9)	4 (1,3)
Insulin+Metformin+Placebo	105	66 (62,9)	5 (4,8)	2 (1,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,78 [0,49;1,23]	0,82 [0,28;2,39]	0,69 [0,12;3,80]
Nach 24 Wochen^{°°}				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	178 (58,6)	16 (5,3)	5 (1,6)
Insulin+Metformin+Placebo	105	68 (64,8)	6 (5,7)	2 (1,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,77 [0,48;1,22]	0,92 [0,35;2,41]	0,86 [0,16;4,51]
Nach 52 Wochen^{°°}				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	202 (66,4)	25 (8,2)	9 (3,0)
Insulin+Metformin+Placebo	105	76 (72,4)	10 (9,5)	2 (1,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,76 [0,46;1,23]	0,85 [0,39;1,84]	1,57 [0,33;7,39]

[°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

In der Teilpopulation C1 gab zu keinem der beiden Zeitpunkte signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057				
Nach 24 Wochen°				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	209	124 (59,3)	8 (3,8)	4 (1,9)
Insulin+Metformin+Placebo	105	66 (62,9)	5 (4,8)	2 (1,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,86 [0,53;1,40]	0,80 [0,53;2,50]	1,0 [0,18;5,58]
Nach 24 Wochen°°				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	209	127 (60,8)	11 (5,3)	5 (2,4)
Insulin+Metformin+Placebo	105	68 (64,8)	6 (5,7)	2 (1,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,84 [0,52;1,37]	0,92 [0,33;2,55]	1,26 [0,24;6,62]
Nach 52 Wochen°°				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	209	141 (67,5)	16 (7,7)	6 (2,9)
Insulin+Metformin+Placebo	105	76 (72,4)	10 (9,5)	2 (1,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,79 [0,47;1,33]	0,79 [0,34;1,80]	1,52 [0,30;7,67]

°Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Auch beim Betrachten der Teilpopulation C2 konnten in den beiden Behandlungsgruppen nach 24 und 52 Wochen in etwa gleich häufig unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse beobachtet werden. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00007				
Nach 52 Wochen				
Insulin+OAD+Saxagliptin	69	54 (78,3)	18 (26,1)	7 (10,1)
Insulin+OAD+Placebo	52	39 (75,0)	18 (34,6)	6 (11,5)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,20 [0,51;2,81]	0,67 [0,30;1,46]	0,87 [0,27;2,75]

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

In der Studie D1680C00007 (niereninsuffiziente Patienten) gab es ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf unerwünschte Ereignisse. In der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe/Insulin+OAD+Placebo-Gruppe traten bei 78,3%/75,0% unerwünschte Ereignisse und bei 26,1% / 34,6% schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse beträgt 10,1%/11,5%, wobei diese nicht aussagekräftig ist, da bei vielen Patienten nicht das unerwünschte Ereignis als primäres Abbruchkriterium aufgelistet wurde. In der Gesamtpopulation der Studie gab es 7 Todesfälle, 3 in der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe und 4 in der Insulin+OAD+Placebo-Gruppe. Alle traten erst in der Langzeitphase ein und es wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich die Studien stark unterscheiden z. B. in ihren Populationen oder ihrer Medikation.

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

4.3.1.3.1.7 Kardiale Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- 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 4-71: Operationalisierung von Kardialen Ereignissen

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24/52 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (System Organ Class (SOC)) Daten wurden unabhängig und abhängig einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.
D1680C00007	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 52 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC)

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt kardiale Ereignisse ist in beiden Studien niedrig. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Zusammenhang mit der Erhebung der unerwünschten Ereignisse und wurde anhand einer vordefinierten Liste der Preferred Terms bestimmt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt verblindet. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen hatten, erhoben.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen[°]		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	8 (2,6)
Insulin±Metformin+Placebo	151	3 (2,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,33 [0,35;5,10]
Nach 52 Wochen^{°°}		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	12 (3,9)
Insulin±Metformin+Placebo	151	6 (4,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,99 [0,37;2,70]

[°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

In der gesamten Studienpopulation der Studie CV181057 konnte weder nach 24 noch nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin±Metformin+Saxagliptin und Insulin±Metformin+Placebo beobachtet werden.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen[°]		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	8 (2,6)
Insulin+Metformin+Placebo	105	3 (2,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,92 [0,24;3,53]
Nach 24 Wochen^{°°}		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	9 (3,0)
Insulin+Metformin+Placebo	105	3 (2,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,04 [0,28;3,91]
Nach 52 Wochen^{°°}		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	12 (3,9)
Insulin+Metformin+Placebo	105	6 (5,7)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,68 [0,25;1,85]

[°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Für die Teilpopulation C1 gab es weder nach 24 noch nach 52 Wochen einen signifikanten Unterschied in der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe und Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe in Bezug auf das Auftreten von kardialen Ereignissen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen[°]		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	209	7 (3,3)
Insulin+Metformin+Placebo	105	3 (2,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,18 [0,30;4,65]
Nach 24 Wochen^{°°}		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	209	7 (3,3)
Insulin+Metformin+Placebo	105	3 (2,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,18 [0,30;4,65]
Nach 52 Wochen^{°°}		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	209	10 (4,8)
Insulin+Metformin+Placebo	105	6 (5,7)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,83 [0,29;2,35]

[°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Für die Teilpopulation C2 traten nur wenige kardiale Ereignisse auf, zudem war die Anzahl in beiden Behandlungsgruppen in etwa gleich. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
D1680C00007		
Nach 52 Wochen		
Insulin+OAD+Saxagliptin	69	4 (5,8)
Insulin+OAD+Placebo	52	6 (11,5)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,47 [0,13;1,77]

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OAD: orale Antidiabetika

Auch bei den niereninsuffizienten Patienten gab es nach 52 Wochen keinen signifikanten Unterschied in den Behandlungsergebnissen bezüglich des Auftretens kardialer Ereignisse.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich die Studien stark unterscheiden z. B. in ihren Populationen oder ihrer Medikation.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.

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.

Für alle Endpunkte (außer für den Endpunkt „kardiale Ereignisse“, aufgrund einer zu geringen Anzahl von Ereignissen) werden Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012a; AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012b):

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre und ≥65 Jahre)

Die Wahl der Altersgrenze beruht darauf, dass die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) den älteren Patienten als in der Regel älter als 65 Jahre definiert (Hader et al., 2004). Das entspricht annähernd den oben dargestellten a priori definierten Altersgrenzen. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene und ältere Patienten dargestellt werden.

Diabetes mellitus kann gemäß der deutschen Diabetes Gesellschaft in die folgenden Stadien eingeteilt werden (Kerner et al., 2004; AkdÄ, 2009):

- Normale Blutglukoseregulation,
- Gestörte Glukosetoleranz,
- Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird,
- Typ-2-Diabetiker, der Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigt
- Typ-1-Diabetiker, für den die äußere Insulinzufuhr lebensnotwendig ist.

Da die hier betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe „Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht sinnvoll.

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen für die beiden Teilpopulationen C1 und C2 sowie für die mit Insulin-behandelten niereninsuffizienten Patienten (aus Studie D1680C00007) betrachtet.

4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (%) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (%) / SE			Unterschied Mittelwert (%) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+ Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen[°]							
Alter <65 Jahre	230	-0,76	0,058	84	-0,34	0,096	-0,33 (0,11) [-0,53;-0,11]
Alter ≥65 Jahre	70	-0,74	0,106	19	-0,55	0,202	-0,19 (0,23) [-0,64;0,26]
Interaktionstest**							p=0,396
24 Wochen^{°°}							
Alter <65 Jahre	230	-0,78	0,058	84	-0,42	0,096	-0,36 (0,113) [-0,59;-0,14]
Alter ≥65 Jahre	70	-0,79	0,106	19	-0,61	0,203	-0,18 (0,228) [-0,63;0,26]
Interaktionstest**							p=0,479
52 Wochen							
Alter <65 Jahre	230	-0,76	0,070	84	-0,41	0,116	-0,35 (0,14) [-0,62;-0,08]
Alter ≥65 Jahre	70	-0,65	0,128	19	-0,56	0,244	-0,09 (0,28) [-0,63;0,45]
Interaktionstest**							p=0,399

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert, **Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Der Interaktionstest ergab zu keinem Zeitpunkt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter in der Teilpopulation C1.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (%) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (%) / SE			Unterschied Mittelwert (%) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen°							
Alter <65 Jahre	162	-0,79	0,067	84	-0,34	0,093	-0,45 (0,115) [-0,68;-0,22]
Alter ≥65 Jahre	44	-0,79	0,130	19	-0,53	0,196	-0,26 (0,234) [-0,72;0,21]
Interaktionstest**							p=0,457
24 Wochen°°							
Alter <65 Jahre	162	-0,81	0,067	84	-0,42	0,093	-0,40 (0,115) [-0,62;-0,17]
Alter ≥65 Jahre	44	-0,82	0,130	19	-0,59	0,196	-0,23 (0,235) [-0,69;0,23]
Interaktionstest**							p=0,523
52 Wochen							
Alter <65 Jahre	162	-0,80	0,079	84	-0,41	0,110	-0,39 (0,135) [-0,66;-0,12]
Alter ≥65 Jahre	44	-0,74	0,153	19	-0,56	0,231	-0,19 (0,276) [-0,73;0,36]
Interaktionstest**							p=0,508

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert, **Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Der Interaktionstest in der Teilpopulation C2 zeigte zu keinem Zeitpunkt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (%) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (%) / SE			Unterschied Mittelwert (%) (SE) [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin			Insulin+OAD+Placebo			
52 Wochen							
Alter <65 Jahre	22	-1,10	0,269	26	-0,57	0,249	-0,53 (0,369) [-1,26;0,20]
Alter ≥65 Jahre	41	-1,22	0,214	24	-0,19	0,261	-1,02 (0,324) [-1,66;-0,38]
Interaktionstest°							p=0,3206

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, OAD: orale Antidiabetika, *Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert, °Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	N	Studienabbrüche oder Patienten mit Notfallmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%)
D1680C00007		
52 Wochen		
Alter <65 Jahre		
Insulin+OAD+Saxagliptin	23	7 (30,4)
Insulin+OAD+Placebo	26	6 (23,1)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,46 [0,41;5,21]
Alter ≥65 Jahre		
Insulin+OAD+Saxagliptin	42	6 (14,3)
Insulin+OAD+Placebo	24	4 (16,7)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,83 [0,21;3,31]
Interaktionstest ^o		I ² = 0% ; p=0,56

KI: Konfidenzintervall, OAD: orale Antidiabetika, ^oEigene Berechnung

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle gab es in der Studie D1680C00007 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (unabhängig von der Operationalisierung).

4.3.1.3.2.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (%) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (%) / SE			Gruppenunterschied Mittelwert (%) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+ Saxagliptin			Insulin+Metformin+ Placebo			
24 Wochen°							
männlich	119	-0,72	0,081	49	-0,40	0,126	-0,32 (0,150) [-0,62;-0,14]
weiblich	181	-0,77	0,078	54	-0,36	0,120	-0,41 (0,137) [-0,68;-0,14]
Interaktionstest **							0,677
24 Wochen°°							
männlich	119	-0,77	0,081	49	-0,48	0,126	-0,29 (0,150) [-0,58;0,01]
weiblich	181	-0,79	0,066	54	-0,42	0,120	-0,37 (0,137) [-0,64;-0,10]
Interaktionstest **							0,702
52 Wochen°°							
männlich	119	-0,63	0,097	49	-0,60	0,151	-0,03 (0,180) [-0,39;0,32]
weiblich	181	-0,80	0,079	54	-0,29	0,144	-0,51 (0,164) [-0,83;-0,18]
Interaktionstest **							0,052

*adjustierter Mittelwert (Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert), SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten **Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

In der Teilpopulation C1 gab es nach 24 Wochen keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,677$), jedoch ergab der Interaktionstest nach 52 Wochen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,052$). In beiden Subgruppen zeigten die Punktschätzer jeweils zugunsten von Insulin±Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin+Metformin+Placebo, daher kann diese Interaktion vernachlässigt werden.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (%) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (%) / SE			Gruppenunterschied Mittelwert (%) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen°							
männlich	81	-0,73	0,095	49	-0,39	0,122	-0,33 (0,154) [-0,64;-0,03]
weiblich	125	-0,83	0,076	54	-0,36	0,116	-0,47 (0,139) [-0,74;-0,20]
Interaktionstest**							p=0,502
24 Wochen°°							
männlich	81	-0,75	0,095	49	-0,48	0,122	-0,27 (0,155) [-0,57;0,04]
weiblich	125	-0,86	0,076	54	-0,42	0,116	-0,44 (0,139) [-0,71;-0,16]
Interaktionstest**							p=0,413
52 Wochen°°							
männlich	81	-0,67	0,111	49	-0,60	0,143	-0,07 (0,181) [-0,43;0,28]
weiblich	125	-0,86	0,089	54	-0,29	0,136	-0,57 (0,163) [-0,89;-0,25]
Interaktionstest**							p=0,040

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *adjustierter Mittelwert (Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert), **Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Für die Teilpopulation C2 ergab sich nach 24 Wochen keine Interaktion. Nach 52 Wochen ergab der Interaktionstest bezüglich des Faktors Geschlecht jedoch ein signifikantes Ergebnis bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle. Auch hier waren die Punktschätzer in den Subgruppen gleichgerichtet, so dass diese Interaktion vernachlässigbar ist.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (%) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (%) / SE			Gruppenunterschied Mittelwert (%) (SE) [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin			Insulin+OAD+Placebo			
52 Wochen							
männlich	19	-1,57	0,288	23	-0,40	0,265	-1,17 (0,386) [-1,94;-0,40]
weiblich	44	-0,99	0,200	27	-0,36	0,246	-0,63 (0,306) [-1,24;-0,02]
Interaktionstest°							p=0,2742

*adjustierter Mittelwert (Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert), °Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall,

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	N	Studienabbrüche oder Patienten mit Notfallmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, N/n (%)
D1680C00007		
52 Wochen		
männlich		
Insulin+OAD+Saxagliptin	21	4 (19,0)
Insulin+OAD+Placebo	23	5 (21,7)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,85 [0,19;3,69]
weiblich		
Insulin+OAD+Saxagliptin	44	9 (20,5)
Insulin+OAD+Placebo	27	5 (18,5)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,13 [0,34;3,82]
Interaktionstest ^o	Saxagliptin vs. Placebo	I ² = 0% ; p=0,77

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OAD: orale Antidiabetika, ^oeigene Berechnung

In der Studie D1680C00007 zeigte der Interaktionstest nach 52 Wochen keine statistisch signifikante Interaktion für den Faktor Geschlecht unabhängig von der Operationalisierung. Die HbA1c-Reduktion war bei Männern und Frauen in der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe beides Mal höher als in der Insulin+OAD+Placebo-Gruppe.

4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen°					
Alter <65 Jahre	233	38 (16,3)	85	17 (20,0)	0,78 [0,41;1,47]
Alter ≥65 Jahre	71	18 (25,4)	20	2 (10,0)	3,06 [0,65;14,48]
Interaktionstest*					I ² = 60,6%; p=0,11
24 Wochen^{oo}					
Alter <65 Jahre	233	39 (16,7)	85	18 (21,2)	0,75 [0,40;1,40]
Alter ≥65 Jahre	71	18 (25,4)	20	2 (10,0)	3,06 [0,65;14,48]
Interaktionstest*					I ² = 63,1% ; p=0,1
52 Wochen^{oo}					
Alter <65 Jahre	233	50 (21,5)	85	20 (23,5)	0,89 [0,49;1,60]
Alter ≥65 Jahre	71	19 (26,8)	20	5 (25,0)	1,10 [0,35;3,43]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,75

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen°					
Alter <65 Jahre	233	12 (5,2)	85	2 (2,4)	2,25 [0,49;10,28]
Alter ≥65 Jahre	71	4 (5,6)	20	0 (0,0)	2,73 [0,14;52,92]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,91
24 Wochen^{oo}					
Alter <65 Jahre	233	12 (5,2)	85	3 (3,5)	1,48 [0,41;5,39]
Alter ≥65 Jahre	71	4 (5,6)	20	0 (0,0)	2,73 [0,14;52,92]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,68
52 Wochen^{oo}					
Alter <65 Jahre	233	18 (7,7)	85	4 (4,7)	1,70 [0,56;5,16]
Alter ≥65 Jahre	71	5 (7,0)	20	1 (5,0)	1,44 [0,16;13,08]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,90

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Die Interaktionstests für den Endpunkt patientenberichtete Hypoglykämien ergaben sich für die Teilpopulation C1 nach 24 Wochen Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Jedoch gab es diese nach 52 Wochen nicht mehr. Zudem gab es unabhängig vom Alter keinen signifikanten Unterschied beim Auftreten von bestätigten bzw. patientenberichteten Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen[°]					
Alter <65 Jahre	165	24 (14,5)	85	17 (20,0)	0,68 [0,34;1,35]
Alter ≥65 Jahre	44	12 (27,3)	20	2 (10,0)	3,38 [0,68;16,79]
Interaktionstest*					I ² = 70% ; p=0,07
24 Wochen^{°°}					
Alter <65 Jahre	165	25 (15,2)	85	18 (21,2)	0,66 [0,34;1,30]
Alter ≥65 Jahre	44	12 (27,3)	20	2 (10,0)	3,38 [0,68;16,79]
Interaktionstest*					I ² = 71% ; p=0,07
52 Wochen^{°°}					
Alter <65 Jahre	165	34 (20,6)	85	20 (23,5)	0,84 [0,45;1,58]
Alter ≥65 Jahre	44	13 (29,5)	20	5 (25,0)	1,26 [0,38;4,18]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,56

*eigene Berechnung, [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen[°]					
Alter <65 Jahre	165	7 (4,2)	85	2 (2,4)	1,84 [0,37;9,05]
Alter ≥65 Jahre	44	3 (6,8)	20	0 (0,0)	3,46 [0,17;70,15]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,72
24 Wochen^{°°}					
Alter <65 Jahre	165	7 (4,2)	85	3 (3,5)	1,21 [0,31;4,81]
Alter ≥65 Jahre	44	3 (6,8)	20	0 (0,0)	3,46 [0,17;10,15]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,53
52 Wochen^{°°}					
Alter <65 Jahre	165	11 (6,7)	85	4 (4,7)	1,45 [0,45;4,69]
Alter ≥65 Jahre	44	4 (9,1)	20	1 (5,0)	1,90 [0,20;18,18]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,83

*Eigene Berechnung, [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Bei den patientenberichteten Hypoglykämien in der Teilpopulation C2 war der Test auf Interaktion nach 24 Wochen signifikant. Jedoch waren die Effekte pro Behandlungsarm in den Altersgruppen gleichgerichtet. Alle weiteren Interaktionstests nach 24 und 52 Wochen zeigten keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter. Daher ergab sich kein Einfluss auf die Interpretation des Fazits.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+ Saxagliptin		Insulin+OAD+Placebo		
52 Wochen			0,75 [0,22;2,58]	8 (29,6)	0,81 [0,33;2,01]
Alter <65 Jahre	25	6 (24,0)		8 (29,6)	0,99 [0,49;2,04]
Alter ≥65 Jahre	44	14 (31,8)	0,99 [0,35;2,84]	8 (32,0)	
Interaktions- test [°]					I ² =0 % ; p=0,74

KI: Konfidenzintervall; OAD: orale Antidiabetika, °eigene Berechnung

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+ Saxagliptin		Insulin+OAD+Placebo		
52 Wochen					
Alter <65 Jahre	25	1 (4,0)	27	1 (3,7)	1,08 [0,06;18,3]
Alter ≥65 Jahre	44	6 (13,6)	25	2 (8,0)	1,82 [0,34;9,76]
Interaktions- test [°]					I ² =0 % ; p=0,76

KI: Konfidenzintervall; OAD: orale Antidiabetika, °eigene Berechnung

In der Studie D1680C00007 trat über die Altersgruppen hinweg etwa die gleiche Anzahl an patientenberichteten/bestätigten Hypoglykämien auf, auch war das Vorkommen in beiden Behandlungsgruppen in etwa gleich.

4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+ Saxagliptin		Insulin+Metformin+ Placebo		
24 Wochen*					
männlich	120	26 (21,7)	49	10 (20,4)	1,08 [0,48;2,45]
weiblich	184	30 (16,3)	56	9 (16,1)	1,02 [0,45;2,29]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,92
24 Wochen**					
männlich	120	26 (21,7)	49	11 (22,4)	0,96 [0,43;2,13]
weiblich	184	31 (16,8)	56	9 (16,1)	1,06 [0,47;2,38]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,86
52 Wochen**					
männlich	120	33 (27,5)	49	15 (30,6)	0,86 [0,42;1,78]
weiblich	184	36 (19,6)	56	10 (17,9)	1,12 [0,52;2,43]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,63

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+ Saxagliptin		Insulin+Metformin+ Placebo		
24 Wochen*					
männlich	120	10 (8,3)	49	1 (2,0)	4,36 [0,54;35,05]
weiblich	184	6 (3,3)	56	1 (1,8)	1,85 [0,22;15,73]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,57
24 Wochen**					
männlich	120	10 (8,3)	49	2 (4,1)	2,14 [0,45;10,13]
weiblich	184	6 (3,3)	56	1 (1,8)	3,00 [0,65;13,88]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,76
52 Wochen**					
männlich	120	12 (10,0)	49	3 (6,1)	1,70 [0,43;2,57]
weiblich	184	11 (6,0)	56	2 (3,6)	1,12 [0,52;2,43]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,99

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Der Interaktionstest ergab in Teilpopulation C1 zu keinem Zeitpunkt einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen*					
männlich	82	16 (19,5)	49	10 (20,4)	0,95 [0,39;2,29]
weiblich	127	20 (15,7)	56	9 (16,1)	0,98 [0,41;2,30]
Interaktionstest*					I ² =0 % ; p=0,96
24 Wochen**					
männlich	82	16 (19,5)	49	11 (22,4)	0,84 [0,35;1,99]
weiblich	127	21 (16,5)	56	9 (16,1)	1,03 [0,44;2,43]
Interaktionstest*					I ² =0 % ; p=0,73
52 Wochen**					
männlich	82	22 (26,8)	49	15 (30,6)	0,83 [0,38;1,81]
weiblich	127	25 (19,7)	56	10 (17,9)	1,13 [0,50;2,54]
Interaktionstest*					I ² = 0 % ; p=0,60

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen*					
männlich	82	5 (6,1)	49	1 (2,0)	3,12 [0,35;27,49]
weiblich	127	5 (3,9)	56	1 (1,8)	2,25 [0,26;19,75]
Interaktionstest*					I ² =0 % ; p=0,84
24 Wochen**					
männlich	82	5 (6,1)	49	2 (4,1)	1,53 [0,28;8,18]
weiblich	127	5 (3,9)	56	1 (1,8)	2,25 [0,26;19,75]
Interaktionstest*					I ² =0 % ; p=0,78
52 Wochen**					
männlich	82	7 (8,5)	49	3 (6,1)	1,43 [0,35;5,81]
weiblich	127	8 (6,3)	56	2 (3,6)	1,82 [0,37;8,83]
Interaktionstest*					I ² = 0 % ; p=0,83

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Der Interaktionstest für Teilpopulation C2 ergab zu keinem Zeitpunkt einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin		Insulin+OAD+Placebo		
52 Wochen					
männlich	23	7 (30,4)	24	8 (33,3)	0,88 [0,26;2,99]
weiblich	46	13 (28,3)	28	8 (28,6)	0,89 [0,35;2,79]
Interaktionstest ^o					I ² = 0% ; p=0,89

^oEigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall; OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-96: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin		Insulin+OAD+Placebo		
52 Wochen					
männlich	23	1 (4,3)	24	1 (4,2)	1,05 [0,06;17,76]
weiblich	46	6 (13,0)	28	2 (7,1)	1,95 [0,37;10,41]
Interaktionstest ^o					I ² = 0% ; p=0,71

^oEigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall; OAD: orale Antidiabetika

In der Studie D1680C00007 gab es hinsichtlich des Faktors Geschlecht keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der Hypoglykämien.

4.3.1.3.2.5 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen°					
Alter <65 Jahre	230	12 (5,2)	84	1 (1,2)	4,57 [0,58;35,69]
Alter ≥65 Jahre	70	2 (2,9)	19	1 (5,3)	0,53 [0,05;6,17]
Interaktionstest*					I ² = 42,5%;p=0,19
24 Wochen°°					
Alter <65 Jahre	230	12 (5,2)	84	1 (1,2)	4,57 [0,58;35,69]
Alter ≥65 Jahre	70	2 (2,9)	19	1 (5,3)	0,53 [0,05;6,17]
Interaktionstest*					I ² = 42,5%;p=0,19
52 Wochen°°					
Alter <65 Jahre	230	16 (7,9)	84	0 (0,0)	13,0 [0,77;219,2]
Alter ≥65 Jahre	70	3 (4,3)	19	0 (0,0)	1,42 [0,07;30,9]
Interaktionstest*					I ² = 7,1% ; p=0,30

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen [°]					
Alter <65 Jahre	230	29 (12,6)	84	3 (3,6)	3,90 [1,15;13,15]
Alter ≥65 Jahre	70	9 (12,9)	19	3 (15,8)	0,79 [0,19;3,25]
Interaktionstest*					I ² =64,5%; p=0,09
24 Wochen ^{°°}					
Alter <65 Jahre	230	30 (13,0)	84	4 (4,8)	3,0 [1,02;8,79]
Alter ≥65 Jahre	70	9 (12,9)	19	3 (15,8)	0,79 [0,19;3,25]
Interaktionstest*					I ² =54,0%; p=0,14
52 Wochen ^{°°}					
Alter <65 Jahre	230	34 (14,8)	84	8 (9,5)	1,65 [0,73;3,72]
Alter ≥65 Jahre	70	10 (14,3)	19	0 (0,0)	6,77 [0,38;120,9]
Interaktionstest*					I ² =0%; p=0,35

*Eigene Berechnung, [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in der Teilpopulation C1 zeigte der Interaktionstest zwar nach 24 Wochen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter. Nach 52 Wochen konnte jedoch kein Hinweis mehr gefunden werden.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen [°]					
Alter <65 Jahre	162	11 (6,8)	84	1 (1,2)	6,05 [0,77;47,66]
Alter ≥65 Jahre	44	2 (4,5)	19	1 (5,3)	0,86 [0,07;10,06]
Interaktionstest*					I ² = 33% ; p=0,22
24 Wochen^{°°}					
Alter <65 Jahre	162	11 (6,8)	84	1 (1,2)	6,05 [0,77;47,66]
Alter ≥65 Jahre	44	2 (4,5)	19	1 (5,3)	0,86 [0,07;10,06]
Interaktionstest*					I ² = 33% ; p=0,22
52 Wochen^{°°}					
Alter <65 Jahre	162	12 (7,4)	84	0 (0,0)	12,04 [0,82;240,1]
Alter ≥65 Jahre	44	2 (4,5)	19	0 (0,0)	2,29 [0,11;50,08]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,38

*Eigene Berechnung, [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
24 Wochen[°]			
Alter <65 Jahre	162 22 (13,6)	84 3 (3,6)	4,24 [1,23;14,62]
Alter ≥65 Jahre	44 7 (15,9)	19 3 (15,8)	1,01 [0,23;4,41]
Interaktionstest*			I ² =54%; p=0,14
24 Wochen^{°°}			
Alter <65 Jahre	162 23 (14,2)	84 4 (4,8)	3,31 [1,11;9,91]
Alter ≥65 Jahre	44 7 (15,9)	19 3 (15,8)	1,01 [0,23;4,41]
Interaktionstest*			I ² =38%; p=0,20
52 Wochen^{°°}			
Alter <65 Jahre	162 26 (16,0)	84 8 (9,5)	1,82 [0,78;4,21]
Alter ≥65 Jahre	44 8 (18,2)	19 0 (0,0)	9,08 [0,50;165,8]
Interaktionstest*			I ² =12%; p=0,29

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

In der Teilpopulation C2 gab es keinen Hinweis auf Interaktion zwischen dem Alter und der Anzahl der Patienten mit HbA1c Wert <6,5% nach 24 und 52 Wochen. Der Interaktionstest zeigte nur nach 24 Wochen bei einem HbA1c Wert <7% ohne Hypoglykämien einen Hinweis auf eine Effektmodifikation, der aber aufgrund der wenigen Ereignisse nicht aussagekräftig ist.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin	Insulin+OAD+Placebo	
52 Wochen			
Alter <65 Jahre	22 6 (27,3)	26 3 (11,5)	2,88 [0,63;13,22]
Alter ≥65 Jahre	41 2 (4,9)	24 2 (8,3)	0,56 [0,07;4,29]
Interaktionstest*			I ² = 37% ; p=0,21

*Eigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall, OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin		Insulin+OAD+Placebo		
52 Wochen					
Alter <65 Jahre	21	8 (38,1)	24	6 (25,0)	1,85 [0,52;6,62]
Alter ≥65 Jahre	38	5 (13,2)	24	4 (16,7)	0,76 [0,18;3,16]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,36

*Eigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall, OAD: orale Antidiabetika

Bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien ergaben die Interaktionstests in Studie D1680C00007 keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter.

4.3.1.3.2.6 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen[°]					
männlich	119	2 (1,7)	49	0 (0,0)	2,11 [0,10;44,68]
weiblich	181	12 (6,6)	54	2 (3,7)	1,85 [0,40;8,52]
Interaktionstest*					I ² =0% ; p=0,94
24 Wochen^{°°}					
männlich	119	2 (1,7)	49	0 (0,0)	2,11 [0,10;44,68]
weiblich	181	12 (6,6)	54	2 (3,7)	1,85 [0,40;8,52]
Interaktionstest*					I ² =0% ; p=0,94
52 Wochen^{°°}					
männlich	119	5 (4,2)	49	0 (0,0)	4,76 [0,26;87,66]
weiblich	181	14 (7,7)	54	0 (0,0)	9,44 [0,55;160,8]

Interaktionstest*		$I^2=0\%$; $p=0,74$
-------------------	--	----------------------

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen°					
männlich	119	12 (10,1)	49	3 (6,1)	1,72 [0,46;6,38]
weiblich	181	26 (14,4)	54	3 (5,6)	2,85 [0,83;9,82]
Interaktionstest*					$I^2=0\%$; $p=0,58$
24 Wochen°°					
männlich	119	12 (10,1)	49	3 (6,1)	1,72 [0,46;6,38]
weiblich	181	27 (14,9)	54	4 (7,4)	2,19 [0,73;6,57]
Interaktionstest*					$I^2=0\%$; $p=0,78$
52 Wochen°°					
männlich	119	13 (10,9)	49	3 (6,1)	1,88 [0,51;6,92]
weiblich	181	31 (17,1)	54	5 (9,3)	2,03 [0,75;5,50]
Interaktionstest*					$I^2=0\%$; $p=0,93$

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Die Interaktionstests für die Teilpopulation C1 ergaben weder nach 24 noch nach 52 Wochen Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der gemeinsamen Betrachtung des HbA1c-Wertes und Hypoglykämien.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen°					
männlich	81	2 (2,5)	49	0 (0,0)	3,11 [0,15;66,20]
weiblich	125	11 (8,8)	54	2 (3,7)	2,51 [0,54;11,72]
Interaktionstest*					I ² =0% ; p=0,90
24 Wochen^{oo}					
männlich	81	2 (2,5)	49	0 (0,0)	3,11 [0,15;66,20]
weiblich	125	11 (8,8)	54	2 (3,7)	2,51 [0,54;11,72]
Interaktionstest*					I ² =0% ; p=0,90
52 Wochen^{oo}					
männlich	81	3 (3,7)	49	0 (0,0)	4,41 [0,22;87,29]
weiblich	125	11 (8,8)	54	0 (0,0)	10,95 [0,63;189,2]
Interaktionstest*					I ² =0% ; p=0,66

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen°					
männlich	81	9 (11,1)	49	3 (6,1)	1,92 [0,49;7,45]
weiblich	125	20 (16,0)	54	3 (5,6)	2,38 [0,77;7,33]
Interaktionstest*					I ² =0% ; p=0,81
24 Wochen^{oo}					
männlich	81	9 (11,1)	49	3 (6,1)	1,92 [0,49;7,45]
weiblich	125	21 (16,8)	54	4 (7,4)	2,52 [0,82;7,74]
Interaktionstest*					I ² =0% ; p=0,76
52 Wochen^{oo}					
männlich	81	9 (11,1)	49	3 (6,1)	1,92 [0,49;7,45]
weiblich	125	25 (20,0)	54	5 (9,3)	2,45 [0,88;6,79]
Interaktionstest*					I ² =0% ; p=0,78

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Die Interaktionstests für die Teilpopulation C2 ergaben weder nach 24 noch nach 52 Wochen Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin		Insulin+OAD+Placebo		
52 Wochen					
männlich	19	3 (15,8)	23	2 (8,7)	1,97 [0,29;13,21]
weiblich	44	5 (11,4)	27	3 (11,1)	1,03 [0,22;4,68]
Interaktionstest*					I ² = 0% ; p=0,60

*Eigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall, OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin		Insulin+OAD+Placebo		
52 Wochen					
männlich	18	6 (33,3)	21	4 (19,0)	2,13 [0,49;9,20]
weiblich	41	7 (17,1)	27	6 (22,2)	0,72 [0,21;2,44]
Interaktionstest*					I ² = 19% ; p=0,27

*Eigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall, OAD: orale Antidiabetika

In der Studie D1680C00007 ergab der Interaktionstest keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

4.3.1.3.2.7 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (kg) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (kg) / SE			Unterschied Mittelwert (kg) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+ Saxagliptin			Insulin+Metformin+ Placebo			
24 Wochen°							
Alter <65 Jahre	232	0,30	0,165	85	0,14	0,273	0,16 (0,319) [-0,47;0,79]
Alter ≥65 Jahre	71	0,32	0,299	20	-0,99	0,563	1,32 (0,638) [0,06;2,57]
Interaktionstest**							p=0,107
24 Wochen°°							
Alter <65 Jahre	232	0,43	0,182	85	0,22	0,300	0,22 (0,351) [-0,47;0,91]
Alter ≥65 Jahre	71	0,50	0,329	20	-0,95	0,620	1,45 (0,703) [0,07;2,83]
Interaktionstest**							p=0,118
52 Wochen°°							
Alter <65 Jahre	232	0,67	0,231	85	0,48	0,381	0,19 (0,446) [-0,68;1,07]
Alter ≥65 Jahre	71	0,86	0,417	20	-0,52	0,787	1,38 (0,892) [-0,38;3,13]
Interaktionstest**							p=0,236

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert,

**Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell; °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten,

°°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

In der Teilpopulation C1 ergab der Interaktionstest nach 24 Wochen bezüglich der Gewichtsveränderung ein signifikantes Ergebnis, jedoch war die Interaktion nach 52 Wochen nicht mehr vorhanden. Daher kann nicht von einer aussagekräftigen Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ausgegangen werden.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+ Saxagliptin			Insulin+Metformin+ Placebo			
24 Wochen°							
Alter <65 Jahre	164	0,21	0,200	85	0,13	0,278	0,07 (0,342) [-0,60;0,75]
Alter ≥65 Jahre	44	0,10	0,385	20	-01,02	0,573	1,12 (0,690) [-0,24;2,48]
Interaktionstest**							p=0,176
24 Wochen°°							
Alter <65 Jahre	164	0,26	0,221	85	0,21	0,307	0,05 (0,378) [-0,70;0,79]
Alter ≥65 Jahre	44	0,14	0,426	20	-0,97	0,633	1,12 (0,763) [-0,38;2,62]
Interaktionstest**							p=0,211
52 Wochen°°							
Alter <65 Jahre	164	0,65	0,290	85	0,46	0,404	0,19 (0,498) [-0,78;1,17]
Alter ≥65 Jahre	44	0,56	0,561	20	-0,51	0,833	1,07 (1,005) [-0,91;3,05]
Interaktionstest**							p=0,436

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert,

**Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten;

°°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Bei Teilpopulation C2 ergab der Interaktionstest nach 24 Wochen bezüglich der Gewichtsveränderung einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter der Patienten, die nach 52 Wochen nicht mehr auftrat. Daher kann nicht von einer aussagekräftigen Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ausgegangen werden.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (kg) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (kg) / SE			Unterschied Mittelwert (kg) (SE) [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin			Insulin+OAD+Placebo			
52 Wochen							
Alter <65 Jahre	23	-0,17	0,843	26	0,82	0,809	-0,99 (1,173) [-3,32;1,33]
Alter ≥65 Jahre	39	-0,83	0,692	24	-0,46	0,859	-0,37 (1,060) [-2,47;1,74]
Interaktionstest°							p=0,6951

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, OAD: orale Antidiabetika, *Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert, °Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

In der Studie D1680C00007 ergab der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,6951).

4.3.1.3.2.8 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (kg) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (kg) / SE			Unterschied Mittelwert (kg) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+ Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen*							
männlich	120	0,31	0,234	49	-0,05	0,365	0,41 (0,386) [-0,35;1,17]
weiblich	183	0,31	0,188	56	-0,10	0,342	0,35 (0,428) [-0,49;1,20]
Interaktionstest**							p=0,928
24 Wochen**							
männlich	120	0,41	0,257	49	0,26	0,402	0,72 (0,425) [-0,11;1,56]
weiblich	183	0,48	0,207	56	-0,24	0,376	0,14 (0,471) [-0,78;1,07]
Interaktionstest**							p=0,363
52 Wochen**							
männlich	120	0,64	0,326	49	0,39	0,509	0,26 (0,597) [-0,92;1,43]
weiblich	183	0,76	0,262	56	0,20	0,476	0,56 (0,539) [-0,50;1,62]
Interaktionstest**							p=0,708

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert,

**Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten;

°°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Für die Teilpopulation C1 gab es keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der Gewichtsveränderung.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen[°]							
männlich	82	0,02	0,287	49	-0,10	0,373	0,12 (0,464) [-0,79;1,03]
weiblich	126	0,29	0,230	56	-0,08	0,350	0,37 (0,415) [-0,45;1,18]
Interaktionstest**							p=0,689
24 Wochen^{°°}							
männlich	82	0,04	0,316	49	0,23	0,411	-0,19 (0,512) [-1,20;0,82]
weiblich	126	0,36	0,254	56	-0,23	0,386	0,59 (0,457) [-0,31;1,49]
Interaktionstest**							p=0,258
52 Wochen^{°°}							
männlich	82	0,36	0,416	49	0,41	0,540	-0,04 (0,672) [-1,37;1,28]
weiblich	126	0,81	0,333	56	0,16	0,507	0,65 (0,601) [-0,53;1,83]
Interaktionstest**							p=0,443

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert,

**Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, [°]Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten;

^{°°}Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

In den Behandlungsgruppen Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin+Placebo (Teilpopulation C2) gab es keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der Gewichtsveränderung.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (kg) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (kg) / SE			Unterschied Mittelwert (kg) (SE) [95%-KI]
D1680C00007	Insulin+OAD+Saxagliptin			Insulin+OAD+Placebo			
52 Wochen							
männlich	21	-0,31	0,892	23	-0,15	0,866	-0,15 (1,23) [-2,59;2,28]
weiblich	41	-0,67	0,673	27	0,56	0,800	-1,23 (1,007) [-3,23;0,77]
Interaktionstest ^o							p=0,5018

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, OAD: orale Antidiabetika, *Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert, ^oInteraktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

In der Studie D1680C00007 zeigte der Interaktionstest keinen Hinweis auf Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten im Hinblick auf die Veränderung des Körpergewichtes.

4.3.1.3.2.9 Veränderung der täglichen Insulindosis, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (IE/Tag) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (IE/Tag) / SE			Unterschied Mittelwert (IE/Tag) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+ Saxagliptin			Insulin+Metformin+ Placebo			
24 Wochen^{°°}							
Alter <65 Jahre	228	2,1	0,80	85	6,3	1,31	-4,1 (1,53) [-7,1;-1,1]
Alter ≥65 Jahre	71	0,5	1,21	20	3,1	2,28	-2,6 (2,59) [-7,8;2,5]
Interaktionstest**							I ² =0% ; p=0,59
52 Wochen^{°°}							
Alter <65 Jahre	228	5,95	1,035	85	9,45	1,695	-3,50 (1,986) [-7,4;0,41]
Alter ≥65 Jahre	71	2,19	1,855	20	-2,67	3,503	4,86 (3,962) [-2,92;12,65]
Interaktionstest**							I ² =72% ; p=0,06

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung der Insulineinheiten im Vergleich zum Ausgangswert, **Eigene Berechnung, °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (IE/Tag) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (IE/Tag) / SE			Unterschied Mittelwert (IE/Tag) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+ Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen[°]							
Alter <65 Jahre	161	1,8	1,01	85	6,3	1,39	-4,5 (1,71) [-7,9;-1,1]
Alter ≥65 Jahre	44	1,2	1,62	20	2,9	2,41	-1,7 (2,91) [-7,5;4,2]
Interaktionstest**							I ² =0% ; p=0,41
52 Wochen[°]							
Alter <65 Jahre	161	5,19	1,284	85	9,45	1,766	-4,26 (2,183) [-8,55;0,04]
Alter ≥65 Jahre	44	3,08	2,455	20	-2,52	3,654	5,60 (4,396) [-3,05;14,25]
Interaktionstest**							I ² =75% ; p=0,04

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung der Insulineinheiten im Vergleich zum Ausgangswert, **Eigene Berechnung, °Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Für beide Teilepopulationen (C1 und C2) ergab der Interaktionstest nach 24 Wochen keinen Hinweis auf eine Effektmofifikation durch das Alter der Patienten. Nach 52 Wochen ergab der Interaktionstest jeweils ein signifikantes Ergebnis. Die einzelnen Subgruppen zeigen jedoch jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.2.10 Veränderung der täglichen Insulindosis, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (IE/Tag) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (IE/Tag) / SE			Unterschied Mittelwert (IE/Tag) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin±Metformin+Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen°							
männlich	119	2,1	1,40	49	8,8	2,18	-6,7 (2,59) [-11,8;-1,6]
weiblich	180	1,5	0,60	56	2,9	1,07	-1,4 (1,23) [-3,8;1,1]
Interaktionstest*							I ² =71% ; p=0,06
52 Wochen°							
männlich	119	5,63	1,452	49	10,35	2,267	-4,72 (2,683) [-9,99;0,56]
weiblich	180	4,67	1,181	56	4,35	2,116	0,32 (2,418) [-4,43;5,07]
Interaktionstest**							I ² =48% ; p=0,16

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung der Insulineinheiten im Vergleich zum Ausgangswert, **Eigene Berechnung, °Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

In der Teilpopulation C1 ergab der Interaktionstest sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Der Punktschätzer nach 24 Wochen war jedoch in jeder Subgruppe zugunsten von Insulin±Metformin+Saxagliptin. Nach 52 Wochen war in beiden Behandlungsgruppen der Behandlungseffekt nicht signifikant. Daher kann von keiner validen Interaktion ausgegangen werden.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* (IE/Tag) / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* (IE/Tag) / SE			Unterschied Mittelwert (IE/Tag) (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen°							
männlich	81	2,4	1,81	49	8,8	2,33	-6,5 (2,96) [-12,3;-0,6]
weiblich	124	1,2	0,75	56	2,9	1,12	-1,7 (1,35) [-4,3;1,0]
Interaktionstest**							I ² =52% ; p=0,15
52 Wochen°							
männlich	81	5,55	1,825	49	10,53	2,363	-4,98 (2,98) [-10,84;0,89]
weiblich	124	4,18	1,476	56	4,29	2,199	-0,1 (2,644) [-5,31;5,10]
Interaktionstest**							I ² =33% ; p=0,22

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, *Änderung der Insulineinheiten im Vergleich zum Ausgangswert, **Eigene Berechnung, °Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

In Teilpopulation C2 gab es nach 24 Wochen ebenfalls einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Jedoch waren auch hier die Punktschätzer in jeder Subgruppe zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin+Metformin+Placebo. Nach 52 Wochen konnte bezüglich der Veränderung der täglichen Insulindosis kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten gezeigt werden.

4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach (Teilpopulation C1)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057				
Nach 24 Wochen°				
Alter <65 Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	233	134 (57,5)	10 (4,3)	4 (1,7)
Insulin+Metformin+Placebo	85	52 (61,2)	3 (3,5)	2 (2,4)
OR [95%-KI]		0,86 [0,52;1,43]	1,23 [0,33;4,56]	0,72 [0,13;4,03]
Alter ≥65Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	71	39 (54,9)	2 (2,8)	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo	20	14 (70,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,52 [0,18;1,51]	0,26 [0,03;1,98]	Nicht berechenbar
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,41	I ² =37% ; p=0,21	Nicht berechenbar
Nach 24 Wochen°°				
Alter <65 Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	233	139 (59,7)	14 (6,0)	5 (2,1)
Insulin+Metformin+Placebo	85	54 (63,5)	4 (4,7)	2 (2,4)
OR [95%-KI]		0,85 [0,51;1,42]	1,23 [0,41;4,05]	0,91 [0,17;4,78]
Alter ≥65Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	71	39 (54,9)	2 (2,8)	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo	20	14 (70,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,52 [0,18;1,51]	0,26 [0,03;1,98]	Nicht berechenbar
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,42	I ² =45% ; p=0,18	Nicht berechenbar
Nach 52 Wochen°°				
Alter <65 Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	233	154 (66,1)	17 (7,3)	8 (3,4)
Insulin+Metformin+Placebo	85	61 (71,8)	8 (9,4)	2 (2,4)
OR [95%-KI]		0,77 [0,44;1,32]	0,76 [0,31;1,83]	1,48 [0,31;7,09]
Alter ≥65Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	71	48 (67,6)	8 (11,3)	1 (1,4)
Insulin+Metformin+Placebo	20	15 (75,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,70 [0,23;2,15]	1,14 [0,22;5,87]	0,87 [0,03;5,52]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,88	I ² =0% ; p=0,66	I ² =0% ; p=0,77

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

In der Teilpopulation C1 ergab sich nach 24 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Der

Effekt ist in jeder Subpopulation statistisch nicht signifikant, so dass die Interaktion keinen Einfluss auf die Gesamtinterpretation der Population hat. Weitere Hinweise auf Effektmodifikation konnten nicht gefunden werden.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C2)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057				
Nach 24 Wochen °				
Alter <65 Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	165	98 (59,4)	7 (4,2)	4 (2,4)
Insulin+Metformin+Placebo	85	52 (61,2)	3 (3,5)	2 (2,4)
OR [95%-KI]		0,93 [0,54;1,59]	1,21 [0,31;4,81]	1,03 [0,19;5,75]
Alter ≥65Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	44	26 (59,1)	1 (2,3)	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo	20	14 (70,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,62 [0,20;1,92]	0,21 [0,02;2,46]	Nicht berechenbar
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,53	I ² =33% ; p=0,22	Nicht berechenbar
Nach 24 Wochen °°				
Alter <65 Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	165	101 (61,2)	10 (6,1)	5 (3,0)
Insulin+Metformin+Placebo	85	54 (63,5)	4 (4,7)	2 (2,4)
OR [95%-KI]		0,91 [0,53;1,56]	1,31 [0,40;4,30]	1,30 [0,25;6,83]
Alter ≥65Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	44	26 (59,1)	1 (2,3)	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo	20	14 (70,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,62 [0,20;1,92]	0,21 [0,02;2,46]	Nicht berechenbar
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,55	I ² =42% ; p=0,19	Nicht berechenbar
Nach 52 Wochen °°				
Alter <65 Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	165	110 (66,7)	11 (6,7)	6 (3,6)
Insulin+Metformin+Placebo	85	61 (71,8)	8 (9,4)	2 (2,4)
OR [95%-KI]		0,79 [0,44;1,39]	0,69 [0,27;1,78]	1,57 [0,49;4,69]
Alter ≥65Jahre				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	44	31 (70,5)	5 (11,4)	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo	20	15 (75,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,79 [0,24;2,64]	1,15 [0,34;1,79]	Nicht berechenbar
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,99	I ² =0% ; p=0,61	Nicht berechenbar

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall,OR: Odds Ratio

In der Teilpopulation C2 ergab sich nach 24 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Der Effekt ist in jeder Subpopulation statistisch nicht signifikant, so dass die Interaktion kein Einfluss auf die Gesamtinterpretation der Population hat. Weitere Hinweise auf Effektmodifikationen konnten nicht gefunden werden.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00007				
52 Wochen				
Alter <65 Jahre				
Insulin+OAD+Saxagliptin	25	19 (76,0)	5 (20,0)	4 (16,0)
Insulin+OAD+Placebo	27	20 (74,1)	7 (25,9)	2 (7,4)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,11 [0,31;3,90]	0,71 [0,19;2,63]	2,38 [0,40;14,31]
Alter ≥65Jahre				
Insulin+OAD+Saxagliptin	44	35 (79,5)	13 (29,5)	3 (6,8)
Insulin+OAD+Placebo	25	19 (76,0)	11 (44,0)	4 (16,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,23 [0,38;3,97]	0,53 [0,19;1,48]	0,38 [0,08;1,88]
Interaktionstest ^o		I ² =0% ; p=0,91	I ² =0% ; p=0,73	I ² = 55% ; p=0,14

^oEigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall,OR: Odds Ratio

In der Studie D1680C00007 ergaben die Interaktionstests keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Bei der Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, zeigte der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten, die aber aufgrund der geringen Ereignisraten nicht als fazitrelevant angesehen werden kann.

4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C1)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057				
Nach 24 Wochen °				
männlich				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	120	65 (54,2)	7 (5,8)	2 (1,7)
Insulin+Metformin+Placebo	49	29 (59,2)	4 (8,2)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,82 [0,42;1,60]	0,70 [0,19;2,50]	2,09 [0,10;44,30]
weiblich				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	184	108 (58,7)	5 (2,7)	2 (1,1)
Insulin+Metformin+Placebo	56	37 (66,1)	1 (1,8)	2 (3,6)
OR [95%-KI]		0,73 [0,39;1,36]	1,54 [0,18;13,43]	0,30 [0,04;2,16]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,81	I ² =0% ; p=0,54	I ² =13% ; p=0,28
Nach 24 Wochen °°				
männlich				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	120	66 (55,0)	7 (5,8)	2 (1,7)
Insulin+Metformin+Placebo	49	29 (59,2)	4 (8,2)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,84 [0,43;1,65]	0,70 [0,19;2,50]	2,09 [0,10;44,30]
weiblich				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	184	112 (60,9)	9 (4,9)	3 (1,6)
Insulin+Metformin+Placebo	56	39 (69,6)	2 (3,6)	2 (3,6)
OR [95%-KI]		0,68 [0,36;1,29]	1,39 [0,29;6,62]	0,45 [0,07;2,75]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,65	I ² =0% ; p=0,50	I ² =0% ; p=0,39
Nach 52 Wochen °°				
männlich				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	120	75 (62,5)	9 (7,5)	4 (3,3)
Insulin+Metformin+Placebo	49	34 (69,4)	7 (14,3)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,74 [0,36;1,50]	0,49 [0,17;1,39]	3,82 [0,20;72,38]
weiblich				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	184	127 (69,0)	16 (8,7)	5 (2,7)
Insulin+Metformin+Placebo	56	42 (75,0)	3 (5,4)	2 (3,6)
OR [95%-KI]		0,74 [0,38;1,47]	1,68 [0,47;6,0]	0,75 [0,14;4,00]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,98	I ² =55% ; p=0,14	I ² =0% ; p=0,33

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

In der Teilpopulation C1 gab es nach 52 Wochen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Jedoch kann wegen der gleichgerichtete Effekte in den einzelnen Subgruppen und der geringen Ereigniszahlen in den einzelnen Subgruppen, diese Interaktion nicht als aussagekräftig angesehen werden. Weitere Hinweise auf eine Effektmodifikation konnten nicht gefunden werden.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Teilpopulation C2)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057				
Nach 24 Wochen °				
männlich				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	43 (52,4)	6 (7,3)	2 (2,4)
Insulin+Metformin+Placebo	49	29 (59,2)	4 (8,2)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,76 [0,37;1,56]	0,89 [0,24;3,32]	3,07 [0,14;65,37]
weiblich				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	127	81 (63,8)	2 (1,6)	2 (1,6)
Insulin+Metformin+Placebo	56	37 (66,1)	1 (1,8)	2 (3,6)
OR [95%-KI]		0,90 [0,47;1,75]	0,88 [0,08;9,91]	0,43 [0,06;3,15]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,73	I ² =0% ; p=0,99	I ² =13% ; p=0,28
Nach 24 Wochen °°				
männlich				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	43 (52,4)	6 (7,3)	2 (2,4)
Insulin+Metformin+Placebo	49	29 (59,2)	4 (8,2)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,76 [0,37;1,56]	0,89 [0,24;3,32]	3,07 [0,14;65,37]
weiblich				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	127	84 (66,1)	5 (3,9)	3 (2,4)
Insulin+Metformin+Placebo	56	39 (69,6)	2 (3,6)	2 (3,6)
OR [95%-KI]		0,85 [0,43;1,68]	1,11 [0,21;5,88]	0,65 [0,11;4,02]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,82	I ² =0% ; p=0,84	I ² =0% ; p=0,39
Nach 52 Wochen °°				
männlich				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	50 (61,0)	7 (8,5)	2 (2,4)
Insulin+Metformin+Placebo	49	34 (69,4)	7 (14,3)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,69 [0,32;1,46]	0,56 [0,18;1,71]	3,07 [0,14;65,37]
weiblich				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	127	91 (71,7)	9 (7,1)	4 (3,1)
Insulin+Metformin+Placebo	56	42 (75,0)	3 (5,4)	2 (3,6)
OR [95%-KI]		0,84 [0,41;1,73]	1,35 [0,35;5,18]	0,88 [0,16;4,94]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,71	I ² =0% ; p=0,32	I ² =0% ; p=0,48

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Bei der Betrachtung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich in der Teilpopulation C2 keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00007				
52 Wochen				
männlich				
Insulin+OAD+Saxagliptin	23	17 (73,9)	8 (34,8)	5 (21,7)
Insulin+OAD+Placebo	24	18 (75,0)	5 (20,8)	2 (8,3)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,94 [0,25;3,51]	2,03 [0,55;7,48]	3,06 [0,53;17,66]
weiblich				
Insulin+OAD+Saxagliptin	46	37 (80,4)	10 (21,7)	2 (4,3)
Insulin+OAD+Placebo	28	21 (75,0)	13 (46,4)	4 (14,3)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,37 [0,45;4,21]	0,32 [0,12;0,89]	0,27 [0,05;1,60]
Interaktionstest ^o		I ² =0 % ; p=0,67	I ² =79 % ; p=0,03	I ² =70 % ; p=0,06

^oEigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, OAD: Orale Antibiotika

In der Studie D1680C00007 ergaben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Aufgrund der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen und der geringen Ereigniszahlen in den einzelnen Subgruppen, kann diese Interaktion nicht als aussagekräftig angesehen werden.

4.3.1.3.2.13 Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Teilpopulation C1)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181057		
24 Wochen[°]		
Alter <65 Jahre		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	233	7 (3,0)
Insulin+Metformin+Placebo	85	2 (2,4)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,29 [0,26;6,31]
Alter ≥65 Jahre		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	71	1 (1,4)
Insulin+Metformin+Placebo	20	1 (5,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,27 [0,02;4,54]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,34
24 Wochen^{°°}		
Alter <65 Jahre		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	233	8 (3,4)
Insulin+Metformin+Placebo	85	2 (2,4)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,48 [0,31;7,09]
Alter ≥65 Jahre		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	71	1 (1,4)
Insulin+Metformin+Placebo	20	1 (5,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,27 [0,02;4,54]
Interaktionstest*		I ² =6% ; p=0,30
52 Wochen^{°°}		
Alter <65 Jahre		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	233	9 (3,9)
Insulin+Metformin+Placebo	85	5 (5,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,64 [0,21;1,98]
Alter ≥65 Jahre		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	71	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo	20	1 (1,2)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,09 [0,00;2,32]
Interaktionstest*		I ² =20% ; p=0,26

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall,OR: Odds Ratio

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter stratifiziert (Teilpopulation C2)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181057		
24 Wochen°		
Alter <65 Jahre		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	165	6 (3,6)
Insulin+Metformin+Placebo	85	2 (2,4)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,57 [0,31;7,93]
Alter ≥65 Jahre		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	44	1 (2,3)
Insulin+Metformin+Placebo	20	1 (5,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,44 [0,03;7,44]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,45
24 Wochen°°		
Alter <65 Jahre		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	165	6 (3,6)
Insulin+Metformin+Placebo	85	2 (2,4)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,57 [0,31;7,93]
Alter ≥65 Jahre		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	44	1 (2,3)
Insulin+Metformin+Placebo	20	1 (5,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,44 [0,03;7,44]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,45
52 Wochen°°		
Alter <65 Jahre		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	165	7 (4,2)
Insulin+Metformin+Placebo	85	5 (5,9)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,71 [0,22;2,30]
Alter ≥65 Jahre		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	44	3 (6,8)
Insulin+Metformin+Placebo	20	1 (1,2)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,39 [0,14;14,25]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,61

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall,OR: Odds Ratio

Bezüglich der kardialen Ereignisse in den Teilpopulationen C1 und C2 gab es keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
D1680C00007		
52 Wochen		
Alter <65 Jahre		
Insulin+OAD+Saxagliptin	25	2 (8,0)
Insulin+OAD+Placebo	27	1 (3,7)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		2,26 [0,19;26,60]
Alter ≥65 Jahre		
Insulin+OAD+Saxagliptin	44	2 (4,5)
Insulin+OAD+Placebo	25	5 (20,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,19 [0,03;1,07]
Interaktionstest ^o		I ² = 62% ; p=0,11

^oEigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, OAD: Orale Antibiotika

Für die niereninsuffizienten Patienten zeigte der Interaktionstest eine signifikante Effektmodifikation an. Aber aufgrund der geringen Ereigniszahlen und der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen kann diese Interaktion vernachlässigt werden.

4.3.1.3.2.14 Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-128: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht stratifiziert (Teilpopulation C1)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181057		
24 Wochen[°]		
männlich		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	120	5 (4,2)
Insulin+Metformin+Placebo	49	3 (6,1)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,67 [0,15;2,90]
weiblich		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	184	3 (1,6)
Insulin+Metformin+Placebo	56	0 (0,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		2,18 [0,11;42,82]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,48
24 Wochen^{°°}		
männlich		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	120	5 (4,2)
Insulin+Metformin+Placebo	49	3 (6,1)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,67 [0,15;2,90]
weiblich		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	184	4 (2,2)
Insulin+Metformin+Placebo	56	0 (0,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		2,82 [0,15;53,13]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,38
52 Wochen^{°°}		
männlich		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	120	5 (4,2)
Insulin+Metformin+Placebo	49	4 (8,2)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,49 [0,13;1,90]
weiblich		
Insulin±Metformin+Saxagliptin	184	7 (3,8)
Insulin+Metformin+Placebo	56	2 (3,6)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,07 [0,22;5,29]
Interaktionstest*		I ² =0% ; p=0,47

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall,OR: Odds Ratio

Tabelle 4-129: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht stratifiziert (Teilpopulation C2)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181057		
24 Wochen[°]		
männlich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	5 (6,1)
Insulin+Metformin+Placebo	49	3 (6,1)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,0 [0,23;4,36]
weiblich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	127	2 (1,6)
Insulin+Metformin+Placebo	56	0 (0,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		2,25 [0,11;47,65]
Interaktionstest*		$I^2=0\%$; $p=0,64$
24 Wochen^{°°}		
männlich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	5 (6,1)
Insulin+Metformin+Placebo	49	3 (6,1)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,0 [0,23;4,36]
weiblich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	127	2 (1,6)
Insulin+Metformin+Placebo	56	0 (0,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		2,25 [0,11;47,65]
Interaktionstest*		$I^2=0\%$; $p=0,64$
52 Wochen^{°°}		
männlich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	5 (6,1)
Insulin+Metformin+Placebo	49	4 (8,2)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,73 [0,19;2,86]
weiblich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	127	5 (3,9)
Insulin+Metformin+Placebo	56	2 (3,6)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,11 [0,21;5,88]
Interaktionstest*		$I^2=0\%$; $p=0,71$

*Eigene Berechnung, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall,OR: Odds Ratio

Bezüglich der kardialen Ereignisse in den Teilpopulationen C1 und C2 gab es keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht stratifiziert (Ergebnisse für niereninsuffiziente Patienten)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
D1680C00007		
52 Wochen		
männlich		
Insulin+OAD+Saxagliptin	23	1 (4,3)
Insulin+OAD+Placebo	24	2 (8,3)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,50 [0,04;5,92]
weiblich		
Insulin+OAD+Saxagliptin	46	3 (6,5)
Insulin+OAD+Placebo	28	4 (14,3)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,42 [0,09;2,03]
Interaktionstest ^o		I ² = 0% ; p=0,91

^oEigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall,OR: Odds Ratio, OAD: Orale Antibiotika

In der Studie D1680C00007 zeigte der Interaktionstest kein signifikantes Ergebnis.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Zunächst wurde die gesamte Studie CV181057 für die Betrachtung des Zusatznutzens dargestellt, d. h. die Behandlungsgruppen Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Placebo mit oder ohne Metformin.

Um den Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) darzustellen, wurden weiterhin die Ergebnisse zweier Teilpopulationen (Behandlungssituationen) aus der Studie CV181057 differenziert betrachtet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen:

- Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden gegen Insulin+Metformin (Post-hoc-Neuberechnung der Behandlungsarme) (Teilpopulation C1).
- Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden gegen Insulin+Metformin (innerhalb des Behandlungsstratums „Insulin+Metformin“) (Teilpopulation C2).

Zusätzlich sollen auch die Ergebnisse für die Patientengruppe mit einer Niereninsuffizienz gezeigt werden. Die Behandlung mit Metformin ist für diese Patienten gemäß der Metformin-Fachinformation nicht angezeigt. Bezüglich dieser Patientengruppe liegt die von BMS/AZ durchgeführte Studie D1680C00007 vor, welche einen Vergleich von Insulin+OAD+Saxagliptin (2,5 mg) gegen Insulin+OAD bei niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikern nach 52 Wochen ermöglicht. Als OAD wurden hier hauptsächlich Sulfonylharnstoffe und zu einem geringen Teil auch Acarbose, Glitazone und Glinide verabreicht.

Die folgende Zusammenfassung der Ergebnisse basiert auf den Analyseergebnissen für Patienten inklusive einer Insulindosiserhöhung.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Bei der Betrachtung der Studienpopulation der Studie CV181057 zeigte sich die Überlegenheit von Insulin±Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin±Metformin+Placebo bei der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c). Die Mittelwertdifferenz [95%-KI] von -0,36% [-0,53;-0,18] nach 24 Wochen und -0,34% [-0,56;-0,13] nach 52 Wochen ist statistisch signifikant.

In der Teilpopulation C1 zeigte sich eine signifikante HbA1c-Reduktion zu Gunsten der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe (-0,78% nach 24 und -0,73% nach 52 Wochen) im Vergleich zu der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe (-0,45% nach 24 und -0,44% nach 52 Wochen) (MWD [95%-KI] nach 24 Wochen: -0,33% [-0,53;-0,13] und nach 52 Wochen: -0,29% [-0,53;-0,06]).

Bei der Betrachtung der Teilpopulation C2 zeigte sich nach 24 und 52 Wochen ebenfalls eine signifikant höhere HbA1c-Wert-Reduktion durch die Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin im Vergleich zur Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo (MWD [95%-KI] nach 24 Wochen: -0,37% [-0,57;-0,16] und nach 52 Wochen: -0,35% [-0,59;-0,11]).

Um die Wirksamkeit der HbA1c-Senkung zu bekräftigen, wurden zusätzlich die Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle oder aufgrund einer Notfallmedikation (die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle verabreicht wurde) erhoben. Unzureichende Blutzuckerkontrolle, die den Abbruch trotz der maximalen Dosis des Notfallmedikaments notwendig machte, waren HbA1c-Werte von >8% für einen Zeitraum von 12 Wochen. Nach 52 Wochen wurde dieser Endpunkt nicht weiter berücksichtigt.

Die Anzahl an Patienten (Studienpopulation), die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle die Studie abbrechen oder ein Notfallmedikament einnahmen, war in der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe mit 22,7% statistisch signifikant geringer als in der Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe mit 31,8% (OR [95%-KI]: 0,63 [0,41;0,97] nach 24 Wochen).

Bei der Teilpopulation C1 unterscheidet sich die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle in den Behandlungsgruppen nicht signifikant (22,7% in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe und 27,6% in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe; OR [95%-KI]: 0,77 [0,46;1,28]).

Bei der Teilpopulation C2 war die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe gegenüber der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe etwas erhöht, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,62 [0,36;1,07]).

Hypoglykämien

Bei der Studienpopulation der Studie CV181057 traten nach 24 bzw. 52 Wochen bei 18,8% bzw. 22,7% in der mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten und bei 21,2% bzw. 26,5% der mit Insulin+Metformin+Placebo behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf. Das Odds Ratio für eine patientenberichtete Hypoglykämie zeigte sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,86 [0,53;1,39] nach 24 Wochen und 0,81 [0,52;1,28] nach 52 Wochen). Bestätigte Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) kamen in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe nach 24 bzw. 52 Wochen bei 5,3% bzw. 7,6% und in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe bei 4,6% bzw. 6,6% der Patienten vor. Auch für diesen Endpunkt konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (OR [95%-KI]: 1,14 [0,46;2,84] nach 24 Wochen und 1,15 [0,53;2,49] nach 52 Wochen).

Bei der Betrachtung der Teilpopulation C1 ergab sich weder nach 24 noch nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin und Insulin+Metformin+Placebo im Auftreten von patientenberichteten und bestätigten Hypoglykämien. Patientenberichtete Hypoglykämien kamen in der Saxagliptin-Gruppe nach 24 Wochen bei 18,8% und nach 52 Wochen bei 22,7% der Patienten vor. In der Placebo-Gruppe waren es 19,0% nach 24 und 23,8% nach 52 Wochen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,56;1,73] nach 24 Wochen und 0,94 [0,56;1,59] nach 52 Wochen). Die Anzahl der bestätigten Hypoglykämien war insgesamt deutlich geringer als die Anzahl der patientenberichteten Hypoglykämien. Es konnte jedoch ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (OR [95%-KI]: 1,89 [0,54;6,62] nach 24 Wochen und 1,64 [0,61;4,42] nach 52 Wochen).

Bei der Teilpopulation C2 ereigneten sich in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe (17,7% und 22,5%) sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen weniger patientenberichtete Hypoglykämien als in der Placebo-Gruppe (19,0% und 23,8%) (OR [95%-KI]: 0,91 [0,50;1,67] nach 24 Wochen und 0,93 [0,53;1,62] nach 52 Wochen). Bei den bestätigten Hypoglykämien war dieser Trend entgegengesetzt: es wurden für Woche 24 und Woche 52 weniger bestätigte Hypoglykämien in der Placebo-Gruppe (2,9% und 4,8%) als in der Saxagliptin-Gruppe (4,8% und 7,2%) berichtet (OR [95%-KI]: 1,71 [0,46;6,35] nach 24 Wochen und 1,55 [0,55;4,38] nach 52 Wochen). Diese Unterschiede waren jedoch für beide Endpunkte statistisch nicht signifikant.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Die Resultate bzgl. des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle wurden zur Interpretation des patientenrelevanten Endpunktes Hypoglykämien herangezogen.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die Blutzuckerkontrolle sowohl für die Studien- als auch für beide Teilpopulationen für die mit Saxagliptin behandelten Patienten. Jedoch konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die patientenberichteten sowie die bestätigten Hypoglykämien festgestellt werden. Somit zeigt sich zwar ein deutlicher Nutzen zugunsten der Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin, jedoch konnte kein Zusatznutzen belegt werden.

Zusätzlich zur gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien wurde das Erreichen von Ziel-HbA1c-Werten (<6,5% und <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet.

In der Teilpopulation C1 gab es in der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe nach 24 und 52 Wochen mehr Patienten mit einem HbA1c-Wert <6,5% bzw. <7% ohne das Auftreten von Hypoglykämien als in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch bei keinem Endpunkt (<6,5%: OR [95%-KI]: 2,47 [0,55;11,07] für 24 Wochen und 14,34 [0,86;239,6] für 52 Wochen; >7%: OR [95%-KI]: 2,05 [0,89;4,74] für 24 Wochen und 2,04 [0,93;4,49] für 52 Wochen) statistisch signifikant.

Bei der Teilpopulation C2 zeigte sich bei der Betrachtung der „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben“, dass mehr Patienten in der Saxagliptin-Gruppe diesen Zielwert erreichen als in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 3,40 [0,75;15,37] nach 24 Wochen und 15,59 [0,92;264,03] nach 52 Wochen). Bei der Betrachtung des Endpunktes „Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c \geq 7,0% aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben“ konnte ebenfalls gezeigt werden, dass mehr Patienten in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe diesen Wert erreichen als in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. Der Unterschied war jedoch nur nach 52 Wochen statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 2,35 [1,04;5,28] für 52 Wochen).

Gewichtsveränderung

Bei dem Endpunkt „Gewichtsveränderung“ konnte für die Studienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ermittelt werden (MWD [95%-KI]: 0,2 kg [-0,33;0,74] nach 24 Wochen und 0,33 kg [-0,37;1,03] nach 52 Wochen).

In der Teilpopulation C1 konnte bezüglich der „Gewichtsveränderung“ ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen ermittelt werden (MWD [95%-KI]: 0,46 kg [-0,16;1,07] nach 24 Wochen und 0,43 kg [-0,36;1,21] nach 52 Wochen).

In der Teilpopulation C2 wurde zwischen der mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelten Gruppe keine statistisch signifikante Gewichtsreduktion gegenüber der mit

Insulin+Metformin+Placebo behandelten Gruppe detektiert (MWD [95%-KI]: 0,25 kg [-0,42;0,92] nach 24 Wochen und 0,36 kg [-0,51;1,24] nach 52 Wochen).

Veränderung der täglichen Insulindosis

In der Studienpopulation benötigten die Patienten der Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe nach 24 Wochen statistisch signifikant mehr Insulin zur Einstellung ihres Blutzuckers als die Patienten der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -3,30 IE/Tag [-5,57;-1,03]). Nach 52 Wochen war der tägliche Insulinbedarf in der Placebo-Gruppe gegenüber der Saxagliptin-Gruppe immer noch erhöht, jedoch nicht mehr statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,25 IE/Tag [-4,37;1,88]).

In der Teilpopulation C1 konnte nach 24 Wochen ebenfalls ein statistisch signifikant erhöhter Insulinbedarf der Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe detektiert werden (MWD [95%-KI]: -3,9 IE/Tag [--6,5;-1,3]). Der tägliche Insulinbedarf zur Einstellung des Blutzuckers war nach 52 Wochen in der Placebo-Gruppe gegenüber der Saxagliptin-Gruppe ebenfalls erhöht, jedoch nicht mehr statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -2,09 IE/Tag [-5,62;1,44]).

Der gleiche Effekt konnte für die Teilpopulation C2 festgestellt werden. Die mit Placebo behandelten Patienten benötigten sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen mehr Insulin. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nur nach 24 Wochen statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -4,0 IE/Tag [-7,0;-1,1] nach 24 Wochen und -2,45 IE/Tag [-6,35;1,44] nach 52 Wochen).

Unerwünschte Ereignisse

In Bezug auf die Studienpopulation der Studie CV181057 gab es zwischen den Behandlungsgruppen weder nach 24 noch nach 52 Wochen signifikante Unterschiede zwischen dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,88 [0,59;1,31] bzw. 0,79 [0,51;1,21]), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,14 [0,46;2,84] bzw. 0,95 [0,47;1,92]) und der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,82 [0,19;3,5] bzw. 1,51 [0,4;5,64]).

Auch in der Teilpopulation C1 konnte weder nach 24 noch nach 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die „Anzahl an unerwünschten Ereignissen“ (OR [95%-KI]: 0,77 [0,48;1,22] bzw. 0,76 [0,46;1,23]), „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ (OR [95%-KI]: 0,92 [0,35;2,41] bzw. 0,85 [0,39;1,84]) und der „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (OR [95%-KI]: 0,86 [0,16;4,51] bzw. 1,57 [0,33;7,39]) gezeigt werden.

Für die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ (OR [95%-KI]: 0,84 [0,52;1,37] bzw. 0,79 [0,47;1,33]), „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (OR [95%-KI]: 0,92 [0,33;2,55] bzw. 0,79 [0,34;1,80]) und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (OR [95%-KI]: 1,26 [0,24;6,62] bzw. 1,52 [0,30;7,67]) wurden im Vergleich der Behandlungsgruppen der Teilpopulation C2 nach 24 und 52 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede detektiert.

Kardiale Ereignisse

Bezüglich der Gesamtrate kardialer Ereignisse konnte für die Studienpopulation nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin und Insulin±Metformin+Placebo festgestellt werden (OR [95%-KI]: 0,99 [0,37;2,70]). Entsprechende Daten für Patienten mit einer Hochtitration der Insulindosis liegen für den Zeitpunkt 24 Wochen nicht vor.

Für die Teilpopulation C1 traten weder nach 24 noch nach 52 Wochen für eine der beiden Behandlungsoptionen signifikant häufiger kardiale Ereignisse auf (OR [95%-KI]: 1,04 [0,28;3,91] nach 24 Wochen und 0,68 [0,25;1,85] nach 52 Wochen).

Auch in der Teilpopulation C2 traten weder nach 24 noch nach 52 Wochen für eine der beiden Behandlungsgruppen signifikant mehr kardiale Ereignisse auf (OR [95%-KI]: 1,18 [0,30;4,65] nach 24 Wochen und 0,83 [0,29;2,35] nach 52 Wochen).

Subgruppenanalyse

Hinsichtlich der in Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren Alter und Geschlecht ergaben sich in den beiden Teilpopulationen für keinen der Endpunkte fazitrelevante Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Patientengruppe mit Niereninsuffizienz

In der Studie D1680C00007 zeigte sich nach 52 Wochen für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ eine statistisch signifikante Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei der Behandlung mit Insulin+OAD+Saxagliptin im Vergleich zu Insulin+OAD+Placebo (MWD [95%-KI]: -0,79% [-1,26;-0,32]). Allerdings gab es keine Unterschiede in der Anzahl an Studienabbrecher aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zwischen den beiden Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,0 [0,40;2,51]).

Patientenberichtete Hypoglykämien traten nach 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in etwa gleich häufig auf (OR [95%-KI]: 0,92 [0,42;2,01]). Auch bei den bestätigten Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,76 [0,48;6,48]).

Bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und den Hypoglykämien zeigte sich ein Vorteil in Bezug auf die Blutzuckerkontrolle zu Gunsten der mit Saxagliptin behandelten Patientengruppe, jedoch konnte kein Unterschied beim Auftreten von Hypoglykämien beobachtet werden. Somit ergibt sich bei der gemeinsamen Betrachtung kein Zusatznutzen für eine der beiden Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: HbA1c-Wert unter 6,5% ohne Hypoglykämien: 1,31 [0,40;4,28]; HbA1c-Wert unter 7% ohne Hypoglykämien: 1,07 [0,42;2,72]).

Bei der Betrachtung der Gewichtsveränderung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,78 kg [-2,30;0,74]). Durch die Behandlung mit Insulin+OAD+Saxagliptin konnte gegenüber der Placebo-Gruppe

keine statistisch signifikante Insulineinsparung beobachtet werden (OR [95%-KI]: -4,04 IE/Tag [-12,76;4,69]).

Für die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ (OR [95%-KI]: 1,20 [0,51;2,81]), „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (OR [95%-KI]: 0,67 [0,30;1,46]) und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (OR [95%-KI]: 0,87 [0,27;2,75]) wurden im Vergleich der Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede detektiert. Auch bei der Betrachtung der kardialen Ereignisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Insulin+OAD+Saxagliptin und Insulin+OAD+Placebo festgestellt werden (OR [95%-KI]: 0,47 [0,13;1,77]).

Subgruppenanalyse

Hinsichtlich der in Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren Alter und Geschlecht ergaben sich bei der Studie für keinen der Endpunkte fazitrelevante Hinweise auf eine Effektmodifikation.

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

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 4-131: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181057	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 28 Wochen	Insulin±Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Insulin±Metformin +Placebo
D1680C00007	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 12 Wochen Verlängerungsphase: 40 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	laufend	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
CV181142	nein	laufend	6 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Der Studienstatus ist zum 21.1.2013 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-132: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
CV181142	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor. Außerdem beträgt die Studiendauer nur 6 Wochen.
D1680C00007	Die Studie untersucht ausschließlich Patienten mit Niereninsuffizienz. Es wurde keine Studie mit der alternativen Vergleichstherapie identifiziert, die eine vergleichbare Patientenpopulation untersucht.

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

4.3.2.1.1.2 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.

Indirekter Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 04.02.2013 nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie (Sitagliptin, Vildagliptin, und Linagliptin) in Add-on Kombination mit Insulin (\pm Metformin) erzielte insgesamt 1160 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=164) wurden die verbleibenden 996 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gesichtet. Die Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Basierend auf den Informationen des Titels und des Abstracts wurden 987 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden neun Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen sechs nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-184). Ausschlussgründe: falscher Kontrollarm und falsche Intervention.

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche drei relevante Publikationen. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die Publikationen von (Fonseca et al., 2007; Vilsboll et al., 2010; Kothny et al., 2013).

Das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche nach Saxagliptin wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die Publikationen von (Nowicki et al., 2011; Barnett et al., 2012).

Die Publikation von Barnett 2012 entspricht der Studie CV181057, deren Ergebnisse für die Studienpopulation und die beiden Teilpopulationen bereits in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurden. Für das vorliegende Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichtes verwendet.

Die Publikation von Nowicki berichtet über die Studie D1680C00007, deren Charakteristika und die Ergebnisse der Post-hoc-Auswertung der Studie auch bereits in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurden. Da keine entsprechende Studie oder Datenauswertung mit der alternativen Vergleichstherapie identifiziert wurden, werden im Folgenden die indirekten Vergleiche nur mit der Studie CV181057 durchgeführt.

Das vorliegende Dossier wurde nach Aufruf der Gliptine durch den G-BA zum 31. Dezember 2012 erstellt. Aus diesem Grund wurde die Literaturrecherche am 02.10.2012 durchgeführt. Dabei wurden zwei relevante Studien (die Studien von (Fonseca et al., 2007; Vilsboll et al., 2010)) identifiziert. Diese wurden für die Nutzenbewertung herangezogen. Der G-BA hat jedoch am 17. Januar 2013 beschlossen, die Frist zur Vorlage eines Dossiers für die Wirkstoffe Sitagliptin und Saxagliptin sowie für die Wirkstoffkombination Metformin+Sitagliptin bis zum 31. März 2013 zu verlängern, weshalb die Literaturrecherche am 04.02.2013 erneut durchgeführt wurde. Dabei wurde eine neue Publikation identifiziert (Kothny et al., 2013). Die Publikation von Kothny 2013 konnte jedoch aufgrund der kurzfristigen Änderung und des daraus resultierenden Zeitmangels nicht in das Nutzendossier eingebaut und für die Bewertung herangezogen werden. Würde man die Ergebnisse die Studie

in die Nutzenbewertung einschließen ergäben sich keine Fazit-relevanten Änderungen, da sich keine gegensätzlichen Ergebnisse zu den Endpunkten HbA1c, Hypoglykämien, Gewicht und unerwünschte Ereignisse ergeben.

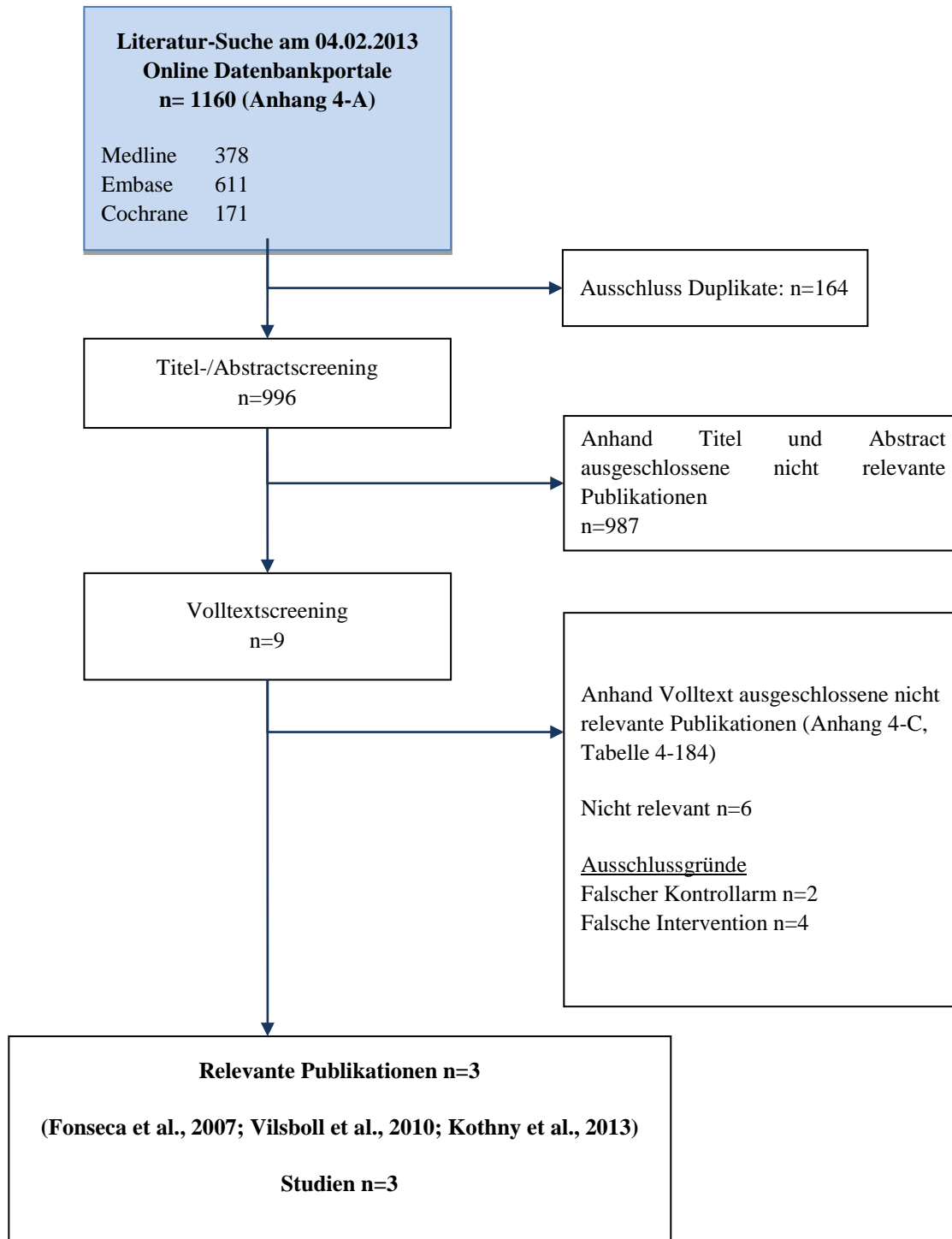


Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie

4.3.2.1.1.3 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 4-7) 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 4-133: 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)
CV181057	clinicaltrials.gov [NCT00757588] (ClinicalTrials.gov, 2013c)	ja	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.			

Tabelle 4-134: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der alternativen Vergleichstherapie

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)
CLAF237A2311	clinicaltrials.gov [NCT00099931] (ClinicalTrials.gov, 2013e)	nein	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool

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 4-135: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

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, zu bewertendes Arzneimittel						
CV181057	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2011)	ja [NCT00757588] (ClinicalTrials.gov, 2013c)	ja (Barnett et al., 2012)
placebokontrolliert, alternative Vergleichstherapie(n)						
CLAF237 A2311	nein	nein	ja	nein	ja [NCT00099931] (ClinicalTrials.gov, 2013e)	ja (Fonseca et al., 2007)
Vilsboll 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Vilsboll et al., 2010)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 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 4-136: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich

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
Vilsboll 2010	RCT, placebokontrolliert, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2, die mit Insulin allein oder in Kombination mit Metformin unzureichend kontrollierte Blutzuckerwerte aufweisen (HbA1c 7,5-11%)	Sitagliptin 100 mg +Insulin±Metformin, einmal täglich, n=322 Insulin+Placebo ±Metformin, n=319	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen	Multinational (Studienorte nicht berichtet) Dezember 2006 bis Oktober 2008	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 24 Weitere patientenrelevante Endpunkte: Nüchtern-Blutzucker Postprandialer Blutzucker unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit HbA1c <7% oder <6,5% in Woche 24 1,5-Anhydroglucitol β-Zell-Funktion (C- Peptid modellbasierte Analyse) Nüchternlipide (Gesamt Cholesterin, high-density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C), low-density Lipoprotein Cholesterin, non-HDL-C, Triglyzeride)

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
Fonseca 2007	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2, die mit einer Dosis von 30 IE/Tag injizierbarem Insulin unzureichend kontrollierte Blutzuckerwerte aufweisen (HbA1C 7,5-11%)	Insulin+Vildagliptin zweimal täglich 50 mg (144) Insulin+Placebo (152)	24 Wochen	International (USA, Deutschland, Finnland, Spanien) 05/2004-06/2005	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes (ausgehend vom Ausgangswert) Weitere patientenrelevante Endpunkte: Nüchtern-Plasma- Glukose (Fasting Plasma Glucose, FPG) durchschnittliche tägliche Insulindosis durchschnittliche Anzahl der täglichen Insulininjektionen Nüchtern-Lipidprofil (Triacylglycerol, High- density Lipoprotein (HDL), berechnetes Low Density Lipoprotein, very Low Density Lipoprotein, nicht-HDL- Cholesterol) Körpergewicht

Tabelle 4-137: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Vilsboll 2010	Sitagliptin 100 mg, einmal täglich + Insulin±Metformin	Placebo + Insulin±Metformin	Vorbehandlung: Insulin±Metformin, fortlaufend gleichbleibende Dosis während Intervention Placebo Run-in-Phase
Fonseca 2007	Vildagliptin 50 mg 2mal täglich + Insulin	Placebo + Insulin	Behandlung doppelblind Vildagliptin 50 mg 2mal täglich + Insulin Versus Placebo + Insulin Eine Anpassung der Insulin-Dosierung während der Studie war erlaubt, aber die Patienten wurden gebeten, denselben Insulin-Typ zu verwenden und, wenn möglich, das tägliche Insulin-Regime beizubehalten. Die Prüfarzte durften die Insulindosierung der Patienten nach eigenem klinischem Ermessen im Falle von schweren und wiederholt auftretenden hypoglykämischen Episoden senken. Wenn klinisch angebracht, war eine Erhöhung der Dosierung erlaubt, aber es wurde empfohlen, innerhalb von 25% der Ausgangswert-Insulin-Dosierung zu bleiben.

Tabelle 4-138: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
Vilsboll 2010					
Insulin±Metformin+Sitagliptin	322	58,3 (9,1)	51 / 49	31,0 (5)	86,5 (18,6)
Insulin±Metformin+Placebo	319	57,2 (9,3)	47 / 53	31,0 (5)	87,3 (17,9)
Fonseca 2007					
Insulin+Vildagliptin	144	59,6 (10,3)	52 / 48	33,3 (5,2)	94,5 (1,5)
Insulin+Placebo	152	58,9 (10,8)	45 / 55	32,9 (5,9)	95,1 (1,7)

Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie Gruppe	N	Ausgangswert HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
Vilsboll 2010				
Insulin±Metformin+Sitagliptin	322	8,7 (0,9)	13 (7)	41 (12,7)
Insulin±Metformin+Placebo	319	8,6 (0,9)	12 (6)	36 (11,3)
Fonseca 2007				
Insulin+Vildagliptin	144	8,4 (1,0)	14,4 (8,6)	30 (20,8)
Insulin+Placebo	152	8,4 (1,1)	14,9 (8,4)	28 (18,4)

Sitagliptin gegen Placebo

Bei der Studie Vilsboll 2010 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, die doppelblind, parallel, placebokontrolliert und multizentrisch ist. Es wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, welche einen unzureichenden Blutzuckerwert trotz Vorbehandlung mit Insulin-Monotherapie oder Insulin+Metformin Kombinationstherapie aufwiesen (HbA1c 7,5-11%). Nach einer zweiwöchigen einfachblinden Run-in Phase erfolgte die Randomisierung in die Behandlungsgruppe (Sitagliptin 100 mg/Tag) oder in die Placebogruppe. Die Hintergrundbehandlung mit Insulin oder Insulin+Metformin wurde über die Studiendauer von 24 Wochen stabil fortgeführt. Die Insulin-Dosis konnte jedoch bei einer Hypoglykämie, oder zur Verhinderung dieser, reduziert werden. Die Stratifizierung der Studie erfolgte anhand der Medikation (75% Add-on Insulin+Metformin, 25% Add-on Insulin) Eine Rescue-Therapie durch eine Anpassung der Insulin-Dosierung war bei bestimmten Kriterien möglich.

Vildagliptin gegen Placebo

Bei der Studie Fonseca 2007 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte, multizentrische, 24-wöchige Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vildagliptin als Add-on zu Insulin im Vergleich zu Placebo untersuchte. Eingeschlossen wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 18 bis 80 Jahren, die mit Insulin-Monotherapie einen unzureichend kontrollierten Blutzuckerwert aufwiesen (HbA1c 7,5-11%). Geeignete Patienten wurden in die Behandlungsgruppen Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) oder Placebo randomisiert. Die begleitende Insulin-Dosierung konnte während der Studie angepasst werden, die Patienten wurden jedoch gebeten, das tägliche Insulin-Regime und den verwendeten Insulin-Typ beizubehalten.

4.3.2.1.2.2 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 4-140: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien 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			
Studie CV181057 siehe Abschnitt 4.3.1.2.2							
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor							
Vilsboll 2010	ja	ja	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Fonseca 2007	ja	ja	ja	ja	unklar*	nein	niedrig

*es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die Vergleichstherapie nur Vollpublikationen vorliegen, auf Basis derer das Verzerrungspotenzial bewertet wird, ist nicht genauer beschrieben, wie genau die Randomisierungssequenz erzeugt wurde, die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und die Verblindung vorgenommen wurde. Jedoch werden die Studien als randomisierte, doppelblinde Studien beschrieben, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass diese Eigenschaften zutreffen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 mit niedrig bewertet.

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 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Gesamtmortalität	Veränderung tägliche Insulindosis
CV181057	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor						
Vilsboll 2010	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Fonseca 2007	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Tabelle 4-142: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Stationäre Behandlungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)
CV181057	nein	nein	nein	nein	ja
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor					
Vilsboll 2010	nein	nein	nein	nein	ja
Fonseca 2007	nein	nein	nein	nein	ja

Im Folgenden soll der indirekte Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie nach 24 Wochen betrachtet werden, wobei die Daten nur auf Patienten, die keine erhöhte Insulindosis erhielten, basieren. Neben dem indirekten Vergleich des gemeinsamen Effektschätzers (falls eine Meta-Analyse durchführbar ist) aus den Studien Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 wird zusätzlich ein indirekter Vergleich nur mit der Studie Vilsboll 2010 (Sitagliptin als Leitsubstanz) durchgeführt.

4.3.2.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – 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

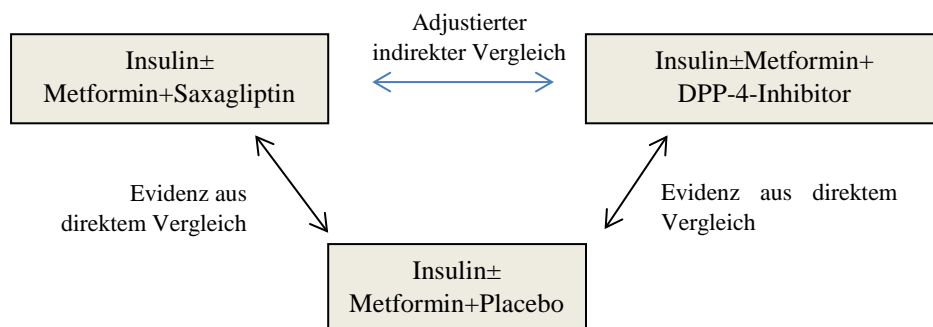
indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin±Metformin+Placebo	Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor
1	CV181057	•	•	
2	Vilsboll 2010		•	•
	Fonseca 2007		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle HbA1c

Studie	Operationalisierung
Studie CV181057	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor	
Vilsboll 2010	Veränderung des HbA1c Wertes vom Ausgangswert bis 24 Wochen
Fonseca 2007	Veränderung des HbA1c Wertes vom Ausgangswert bis 24 Wochen

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.4.3.1.3.1.1

Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle 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
Studie CV181057 siehe Abschnitt 4.3.1.3.1						
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor						
Vilsboll 2010	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Fonseca 2007	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig

*es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Publikation von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 erfolgte die Gruppenteilung jeweils verdeckt, sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet (doppelblind) und es gab keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Für alle Studien war eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht abschließend zu beurteilen (auszuschließen), da keine Studienberichte vorlagen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich aber nicht.

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

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

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertende Arzneimittel: Insulin±Metformin+Saxagliptin			Komparator: Insulin±Metformin+Placebo			Alternative Vergleichstherapie: Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor			Gruppen- unterschied % Mittelwert (SE) [95%-KI]			
	N	Ausgangs- wert % Mittelwert (SE)	End- wert % Mittelwert (SE)	Ver- änder- ung % Mittelwert ^o (SE)	N	Ausgangs- wert % Mittelwert (SE/SD)	End- wert % Mittelwert (SE/SD)	Ver- änder- ung % Mittelwert (SE)	N		Ausgangs- wert % Mittelwert (SE/SD)	End- wert % Mittelwert (SD)	Ver- änderung % Mittelwert (SE)
CV181057													
24 Wochen^o	300	8,67 (0,052) ^a	7,92 (0,061) ^a	-0,75 (0,053) ^a	149	8,66 (0,070) ^a	8,32 (0,089) ^a	-0,32 (0,074) ^a					-0,41 (0,089) ^a [-0,59;-0,24]
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor													
Vilsboll 2010 24 Wochen					312	8,6 (1,0) ^b	8,6 (1,2) ^b	0,0 (0,05) ^{a*}	305	8,7 (0,9) ^b	8,1 (1,0) ^b	-0,6 (0,05) ^{a*}	-0,6 (0,07) [-0,7;-0,4]
Fonseca 2007 24 Wochen					152	8,3 (0,1) _a	nicht berichtet	-0,2 (0,1) _a	144	8,4 (0,1) _a	nicht berichtet	-0,5 (0,1) _a	-0,3 (0,1) _a [-0,58;-0,02]

^oDaten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; ^aStandardfehler (SE); ^bStandardabweichung (SD), *eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Insulin±Metformin+Placebo versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

In der Studie von Vilsboll 2010 gab es einen signifikanten Unterschied in der HbA1c-Veränderung zu Gunsten der Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe.

In der Studie Fonseca 2007 war die HbA1c-Reduktion von -0,5% in der Insulin+DPP-4 Inhibitor-Gruppe signifikant höher als mit -0,2% in der Insulin+Placebo-Gruppe.

Aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und gleicher Operationalisierung des Endpunktes konnte eine Meta-Analyse für die Studien Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 durchgeführt werden.

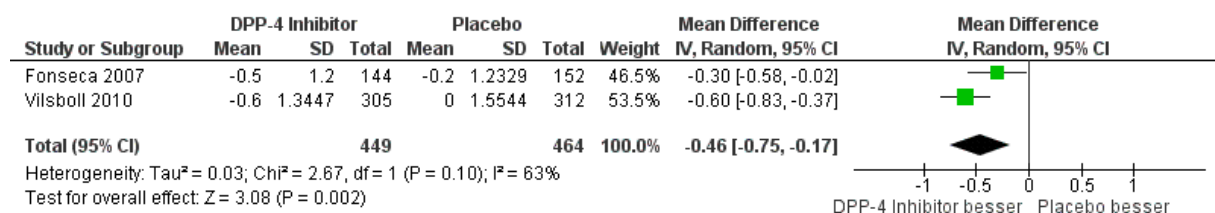


Abbildung 10: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Da die Daten der zwei Studien eine statistisch moderate Heterogenität aufweisen (I²=63%, p=0,10) ist die gemeinsame Mittelwertdifferenz mit Vorsicht zu interpretieren. Die Ergebnisse für die DPP-4-Inhibitoren als Gruppe zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor gegenüber Insulin±Metformin+Placebo.

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.*

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche

Mittelwertdifferenz des direkten Vergleiches der Studie CV181057 nach 24 Wochen in % (Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+Placebo)	Mittelwertdifferenz des direkten Vergleiches in % (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Insulin±Metformin+Placebo)	Mittelwertdifferenz des indirekten Vergleiches in % Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor HbA1c% [95%-KI]
-0,41 (0,089)	-0,46 (0,15) ¹	0,05 [-0,29;0,39]
-0,41 (0,089)	-0,60 (0,071) ²	0,19 [-0,03;0,41]

¹Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 (nach 24 Wochen)

²Effektschätzer von Vilsboll 2010 (Sitagliptin als Leitsubstanz für die DPP-4-Inhibitoren)

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren als Gruppe bzw. Sitagliptin).

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.

4.3.2.1.3.1.1 Hypoglykämien – RCT

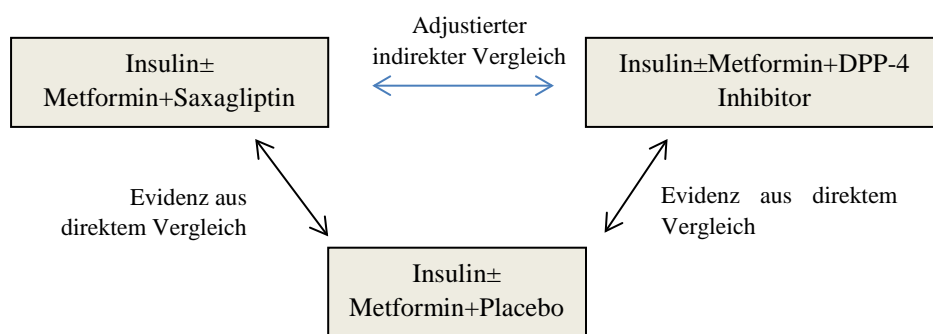
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleiches. 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 4-148: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin±Metformin+Placebo	Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor
1	CV181057	•	•	
2	Vilsboll 2010 Fonseca 2007		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch



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

Tabelle 4-149: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
Studie CV181057	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor	
Vilsboll 2010	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien (bis 24 Wochen) (symptomatische Hypoglykämie, Symptome von Investor festgelegt und von Patienten berichtet)
Fonseca 2007	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien (bis 24 Wochen) (bestätigte Hypoglykämie, wenn Blutzucker oder Plasmazucker <3,1 mmol/L)

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 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie CV181057 siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2						
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor						
Vilsboll 2010	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Fonseca 2007	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig

*es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Publikationen von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 war der Endpunkterheber jeweils verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann mit hoher Sicherheit nur ausgeschlossen werden, wenn sowohl Publikation wie auch der vollständige Studienbericht vorliegen. Explizite Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Publikationen.

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

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

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zu bewertende Arzneimittel: Insulin±Metformin+Saxagliptin		Komparator: Insulin±Metformin+Placebo		Alternative Vergleichstherapie: Insulin±Metformin+DPP-4- Inhibitor		Odds Ratio [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
CV181057 Patientenberichtete Hypoglykämien 24 Wochen ^{°°}	304	56 (18,4)	151	30 (19,9)			0,91 [0,56;1,49] [°]
Bestätigte Hypoglykämien 24 Wochen ^{°°}	304	16 (5,3)	151	5 (3,3)			1,62 [0,58;4,52] [°]
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor							
Vilsboll 2010 24 Wochen**			319	25 (8)	322	50 (16)	2,16 [1,30;3,59] [°]
Fonseca 2007 24 Wochen*			152	45 (29,6)	144	33 (22,9)	0,71 [0,42;1,19] [°]

*Bestätigte Hypoglykämien, **patientenberichtete Hypoglykämien, °eigene Berechnung °°Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall

Insulin±Metformin+Placebo versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

In der Studie von Vilsboll 2010 hatten 16% der Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe und nur 8% der Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe patientenberichtete Hypoglykämien zu verzeichnen. In der Studie von Fonseca 2007 gab es in der Insulin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe mit 22,9% etwas weniger bestätigte Hypoglykämien als in der Insulin+Placebo-Gruppe mit 29,6%. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung (patientenberichtete und bestätigte Hypoglykämien) können die Ergebnisse bezüglich der Hypoglykämien nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

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.*

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche

Odds Ratio des direkten Vergleiches der Studie CV181057 nach 24 Wochen (Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+Placebo)	Odds Ratio des direkten Vergleiches (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Insulin±Metformin+Placebo)	Odds Ratio des indirekten Vergleiches Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor [95%-KI]
Patientenberichtete Hypoglykämien		
0,91 (0,2520)	2,16 (0,2590) ¹	0,42 [0,21;0,86]
Bestätigte Hypoglykämien		
1,62 (0,5223)	0,71 (0,2662) ²	2,29 [0,73;7,25]

¹Effektschätzer von Vilsboll 2010 (nach 24 Wochen)

²Effektschätzer von Fonseca 2007 (nach 24 Wochen)

Für den Endpunkt „Patientenberichtete Hypoglykämien“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin±Metformin+Sitagliptin. In Bezug auf die bestätigten Hypoglykämien (Vergleich mit

der Studie von Fonseca 2007) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

4.3.2.1.3.1.2 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Im Folgenden werden zunächst die in den vorherigen Abschnitten 4.3.2.1.3.1 und 4.3.2.1.3.1.1 berichteten Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle sinnvoll beurteilt werden kann (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-153: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – indirekter Vergleich

Zeitpunkt	Studie(n)	Blutzuckerkontrolle	Patientenberichtete Hypoglykämien	Bestätigte Hypoglykämien	Gesamt-Beurteilung
Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren					
24 Wochen	CV181057 Vilsboll 2010 Fonseca 2007	Kein Unterschied	Vorteil*	Kein Unterschied	Zusatznutzen*

Kein Unterschied: Kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen;

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird gemäß IQWiG-Abschlussbericht Blutglukoseselbstmessung ein HbA1c Unterschied von >0,35% diskutiert. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z.B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsgrenze (sprich >0,175%) diskutiert. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

*gegen Sitagliptin als Leitsubstanz

Insulin±Metformin+Placebo versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle zeigte sich kein Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der alternativen Vergleichstherapie. Bezüglich der bestätigten Hypoglykämien zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Bei den patientenberichteten Hypoglykämien ergab sich jedoch ein signifikanter Vorteil zu Gunsten von Insulin±Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin±Metformin+Sitagliptin. Daraus ergibt sich ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel.

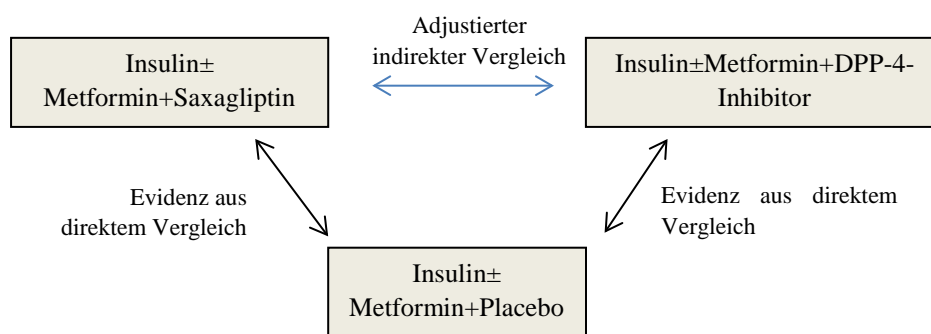
4.3.2.1.3.1.3 Gewichtsveränderung – RCT

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.

Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin±Metformin+Placebo	Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor
1	CV181057	•	•	
2	Vilsboll 2010 Fonseca 2007		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch



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

Tabelle 4-155: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
Studie CV181057	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor	
Vilsboll 2010	Veränderung des Gewichtes nach 24 Wochen
Fonseca 2007	Veränderung des Gewichtes nach 24 Wochen

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 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung 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
Studie CV181057 siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4						
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor						
Vilsboll 2010	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Fonseca 2007	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig

*es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Publikationen von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 war der Endpunkterheber jeweils verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann mit hoher Sicherheit nur ausgeschlossen werden, wenn sowohl Publikation als auch der vollständige Studienbericht vorliegen. Explizite Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Publikationen.

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

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

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zu bewertende Arzneimittel: Insulin±Metformin+Saxagliptin			Komparator: Insulin±Metformin+Placebo			Alternative Vergleichstherapie: Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor			Gruppen- unterschied kg Mittelwert (SE) [95%-KI]			
	N	Ausgangs- wert kg Mittelwert (SE)	End- wert kg Mittel- wert (SE)	Ver- änder- ung kg Mittel- wert (SE)	N	Aus- gangs- wert kg Mittel- wert (SE/SD)	Endwert kg Mittel- wert (SE)	Verän- derung kg Mittel- wert (SE)	N		Aus- gangs- wert kg Mittel- wert (SE/SD)	End- wert kg Mittel- wert (SE/SD)	Ver- änder- ung kg Mittel- wert (SE)
CV181057													
24 Wochen ^o	303	87,71 (1,066) ^a	88,01 (1,043) ^a	0,39 (0,151) ^a	151	86,21 (1,346) ^a	86,33 (1,355) ^a	0,18 (0,209) ^a					0,22 (0,248) ^a [-0,27;0,70]
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor													
Vilsboll 2010 24 Wochen					319	87,3 (17,9) ^b	nicht berichtet	0,1 (0,17) ^{a o}	322	86,5 (18,6) ^b	nicht berichtet	0,1 (0,15) ^{a o}	0,0 (0,21) ^a [-0,42;0,42]
Fonseca 2007 24 Wochen					152	95,1 (1,7) ^a	nicht berichtet	0,6 (0,3) ^a	144	94,5 (1,5) ^a	nicht berichtet	1,3 (0,3) ^a	0,7 (0,4) ^a [-0,13;1,53]

^aStandardfehler (SE); ^bStandardabweichung (SD); KI: Konfidenzintervall; ^oDaten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten;

Insulin±Metformin+Placebo versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

In der Publikation von Vilsboll 2010 gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in der Publikation von Fonseca 2007 gab es keinen signifikanten Unterschied zu Gunsten einer der beiden Behandlungsoptionen.

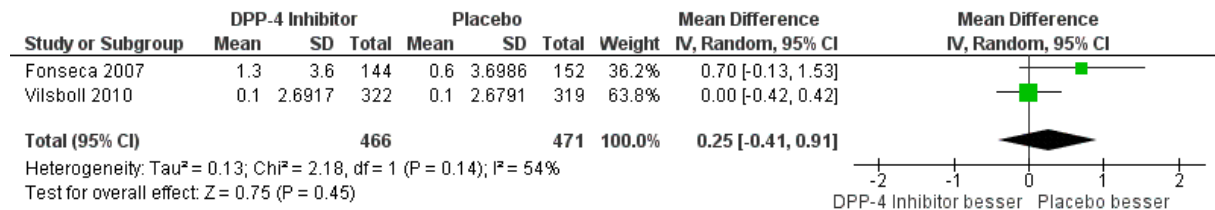


Abbildung 11: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo für den Endpunkt Gewichtsveränderung

Die Meta-Analyse ergab bei moderater Heterogenität kein signifikantes Ergebnis zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen.

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.*

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekte Vergleiche

Mittelwertdifferenz des direkten Vergleiches der Studie CV181057 nach 24 Wochen in kg (Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+Placebo)	Mittelwertdifferenz des direkten Vergleiches in kg (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Insulin±Metformin+Placebo)	Mittelwertdifferenz des indirekten Vergleiches in kg Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor kg [95%-KI]
0,22 (0,248)	0,25 (0,336) ¹	-0,03 [-0,85;0,79]
0,22 (0,248)	0,7 (0,424) ²	-0,48 [-1,44;0,48]

¹Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 (nach 24 Wochen)

²Effektschätzer von Fonseca 2007 (nach 24 Wochen)

Der indirekte Vergleich von Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor zeigte keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen. Das Gleiche wurde für den indirekten Vergleich gegen die Leitsubstanz Sitagliptin festgestellt.

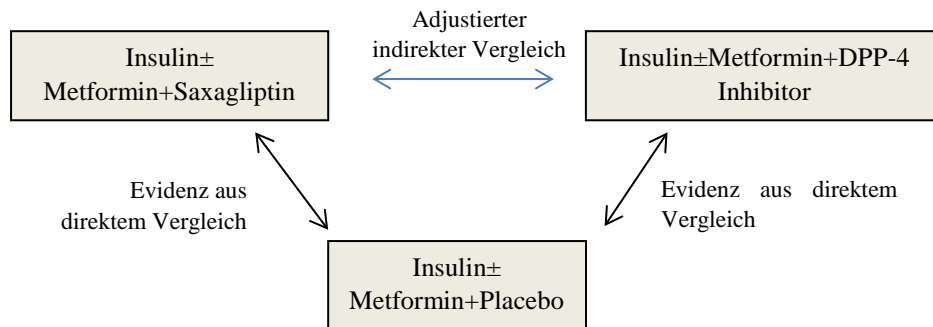
4.3.2.1.3.1.4 Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT

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.

Tabelle 4-159: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin±Metformin+Placebo	Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor
1	CV181057	•	•	
2	Vilsboll 2010 Fonseca 2007		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch



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

Tabelle 4-160: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis

Studie	Operationalisierung
Studie CV181057 siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5	
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor	
Vilsboll 2010	Absolute Veränderung der mittleren täglichen Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 (IE/Tag)
Fonseca 2007	Absolute Veränderung der mittleren täglichen Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 (IE/Tag)

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 4-161: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der täglichen Insulindosis 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
Studie CV181057 siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5						
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor						
Vilsboll 2010	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Fonseca 2007	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig

* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Publikationen von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 war der Endpunkterheber jeweils verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann mit hoher Sicherheit nur ausgeschlossen werden, wenn sowohl Publikation wie auch der vollständige Studienbericht vorliegen. Explizite Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Publikationen.

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

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

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zu bewertende Arzneimittel: Insulin±Metformin+Saxagliptin				Komparator: Insulin±Metformin+Placebo				Alternative Vergleichstherapie: Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert IE/Tag Mittelwert (SE/SD)	End- wert Mittel- wert IE/Tag (SE/ SD)	Ver- änder- ung Mittel- wert IE/Tag (SE/SD)	N	Aus- gangs- wert Mittel- wert IE/Tag (SE/SD)	Endwert Mittel- wert IE/Tag (SE/SD)	Ver- änder- ung Mittel- wert IE/Tag (SE/SD)	N	Aus- gangs- wert Mittel- wert IE/Tag (SE/SD)	End- wert Mittel- wert IE/Tag (SE/SD)	Ver- änder- ung Mittel- wert IE/Tag (SE/SD)	
CV181057													
24 Wochen	299	53,37 (1,269) ^a	55,16 (1,312) ^a	1,71 (0,704) ^a	151	55,26 (2,070) ^a	60,3 (2,45) ^a	5,01 (0,970) ^a					-3,30 (1,155) ^a [-5,57;-1,03]
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor													
Vilsboll 2010 24 Wochen					319	59	nicht be- richtet	1,6 (7,0) ^b	322	52,2	nicht be- richtet	0,0 (5,8) ^b	-1,6 (0,51) [-2,59;-0,60]
Fonseca 2007 24 Wochen					152	81,3 (3,9) ^a	nicht be- richtet	4,1 (2,1) ^a	144	81,2 (3,8) ^a	nicht be- richtet	1,2 (2,2) ^a	-2,9 (2,8) ^a [-8,86;3,06]

^aStandardfehler (SE); ^bStandardabweichung (SD); KI: Konfidenzintervall; IE: Internationale Einheit

Insulin±Metformin+Placebo versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

In der Publikation von Vilsboll 2010 gab es keine Veränderung in der benötigten Insulindosis in der Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe über 24 Wochen. In der Insulin±Metformin+Placebo-Gruppe hingegen nahmen die Patienten nach 24 Wochen im Durchschnitt 1,6 IE/Tag mehr an Insulin ein. Dieser Effekt war statistisch signifikant.

In der Publikation von Fonseca 2007 nahm der tägliche Bedarf an Insulin in der Insulin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe um 1,2 IE/Tag und in der Insulin+Placebo-Gruppe um 4,1 IE/Tag zu. Dies ergibt eine Differenz von -2,9 IE/Tag, welche statistisch nicht signifikant ist.

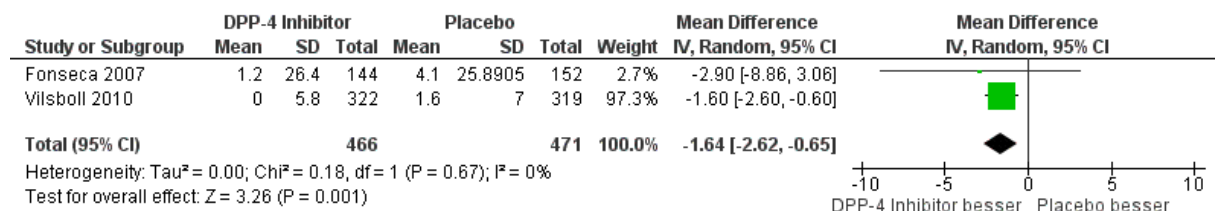


Abbildung 12: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt Veränderung der täglichen Insulindosis

Der Gesamtschätzer der Meta-Analyse zeigt ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor-Behandlungsgruppe gegenüber der Insulin±Metformin+Placebo-Behandlungsgruppe bei homogener Datenlage. Die Patienten in der Publikation haben allerdings unterschiedliche Ausgangsdosen für ihr Insulin.

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.*

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis - indirekte Vergleiche

Mittelwertdifferenz des direkten Vergleiches der Studie CV181057 nach 24 Wochen in IE/Tag (Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+Placebo)	Mittelwertdifferenz des direkten Vergleiches in IE/Tag (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Insulin±Metformin+Placebo)	Mittelwertdifferenz des indirekten Vergleiches in IE/Tag Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor [95%-KI]
-3,30 (1,155)	-1.64 (0,501) ¹	-1,66 [-4,13;0,81]
-3,30 (1,155)	-1,6 (0,508) ²	-1,70 [-4,17;0,77]

¹Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 (nach 24 Wochen)

²Effektschätzer von Vilsboll 2010 (nach 24 Wochen)

Der indirekte Vergleich ergab in Bezug auf den Endpunkt Veränderung der täglichen Insulindosis keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der zu bewertenden Therapie und der alternative Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren als Gruppe bzw. Sitagliptin).

4.3.2.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

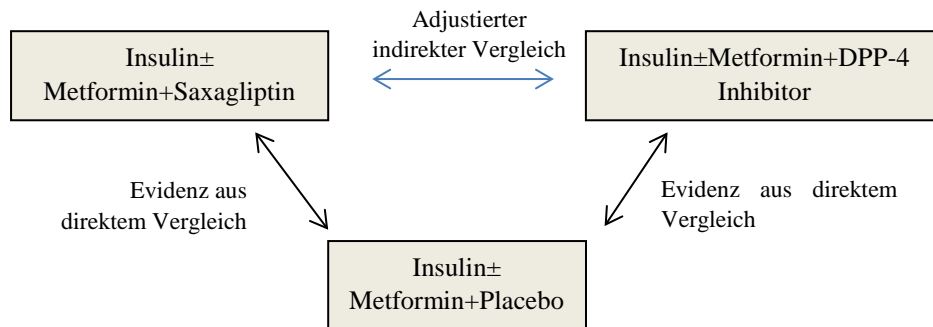
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleiches. 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 4-164: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Insulin±Metformin+Saxagliptin	Insulin±Metformin+Placebo	Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor
1	CV181057	•	•	
2	Vilsboll 2010 Fonseca 2007		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch



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

Tabelle 4-165: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Studie CV181057 siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6	
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor	
VilSBoll 2010	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Fonseca 2007	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

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

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

Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschten Ereignissen 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
Studie CV181057 siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5						
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor						
Vilsboll 2010	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Fonseca 2007	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig

*es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Publikationen Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 war der Endpunkterheber jeweils verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotential angenommen. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann mit hoher Sicherheit nur ausgeschlossen werden, wenn sowohl Publikation wie auch der vollständige Studienbericht vorliegen. Explizite Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Publikationen.

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

Tabelle 4-167: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057				
Nach 24 Wochen°				
Insulin±Metformin+Saxagliptin	304	173 (56,9)	12 (3,9)	4 (1,3)
Insulin±Metformin+Placebo	151	90 (59,6)	6 (4,0)	3 (2,0)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		0,89 [0,6;1,33]	0,99 [0,37;2,7]	0,66 [0,15;2,98]
Studien für indirekten Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor				
Vilsboll 2010				
Nach 24 Wochen				
Insulin+Metformin+DPP-4-Inhibitor	322	168 (52,2)	20 (6,2)	11 (3,4)
Insulin+Metformin+Placebo	319	137 (42,9)	11 (3,4)	4 (1,3)
DPP-4-Inhibitoren vs. Placebo OR [95%-KI]		1,45 [1,06;1,98]	1,85 [0,87;3,94]	2,79 [0,88;8,84]
Fonseca 2007				
Nach 24 Wochen				
Insulin+DPP-4-Inhibitor	144	117 (81,3)	12 (8,3)	9 (6,3)*
Insulin+Placebo	152	126 (82,9)	14 (9,2)	1 (0,7)*
DPP-4-Inhibitoren vs. Placebo OR [95%-KI]		0,89 [0,49;1,62]	0,90 [0,40;2,01]	10,07 [1,26;80,5]

*ohne Verstorbene, °Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Insulin±Metformin+Placebo versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

In der Studie Vilsboll 2010 gab es nach 24 Wochen in der Insulin+Metformin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe signifikant mehr Patienten mit unerwünschten Ereignissen als in der Gruppe mit Insulin+Metformin+Placebo. Beim Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unerwünschter Ereignisse war die Rate ebenfalls höher, jedoch war dieser Unterschied nicht mehr statistisch signifikant.

In der Studie Fonseca 2007 gab es in beiden Behandlungsgruppen in etwa gleich viele unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Nur die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse war in der Insulin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe mit 6,3% signifikant höher als in der Insulin+Placebo-Gruppe (0,7%).

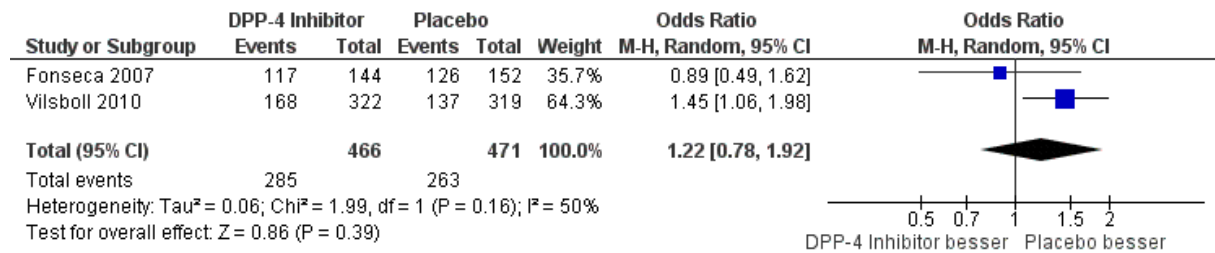


Abbildung 13: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse weist eine moderate Heterogenität (I²=50%; p=0,16) bei nicht signifikantem Gesamtergebnis auf.

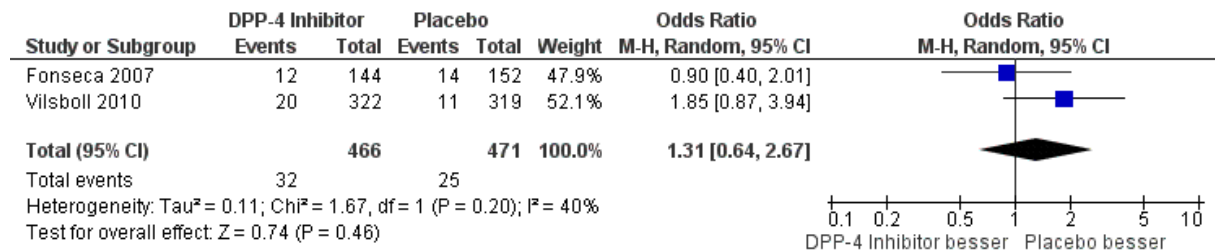


Abbildung 14: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt der Gesamtschätzer in der Meta-Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei moderater Heterogenität (I²=40%; p=0,20).

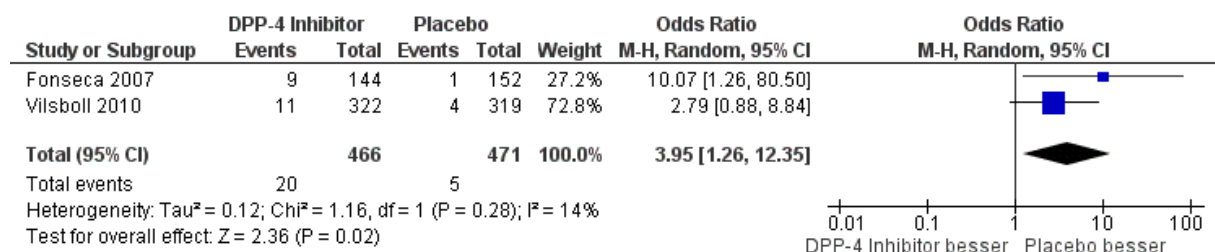


Abbildung 15: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Insulin±Metformin+Placebo auf den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer der Meta-Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied zugunsten der Insulin±Metformin+Placebo gegenüber Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor bei geringer Heterogenität ($I^2=14\%$; $p=0,28$).

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.*

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche

Odds Ratio des direkten Vergleiches der Studie CV181057 nach 24 Wochen (Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+Placebo)	Odds Ratio des direkten Vergleiches (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Insulin±Metformin+Placebo)	Odds Ratio des indirekten Vergleiches Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor [95%-KI]
0,89 (0,202)	1,21 (0,2311) ¹	0,73 [0,40;1,33]
0,89 (0,202)	1,44 (0,159) ²	0,62 [0,37;1,02]

KI: Konfidenzintervall, ¹Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 (nach 24 Wochen)

²Effektschätzer von Vilsboll 2010 (nach 24 Wochen)

Tabelle 4-169: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche

Odds Ratio des direkten Vergleiches der Studie CV181057 nach 24 Wochen (Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+Placebo)	Odds Ratio des direkten Vergleiches (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Insulin±Metformin+Placebo)	Odds Ratio des indirekten Vergleiches Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor [95%-KI]
0,99 (0,510)	1,31 (0,3633) ¹	0,76 [0,22;2,58]
0,99 (0,510)	1,85 (0,384) ²	0,54 [0,15;1,87]

KI: Konfidenzintervall, ¹Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 (nach 24 Wochen)²Effektschätzer von Vilsboll 2010 (nach 24 Wochen)

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - indirekte Vergleiche

Odds Ratio des direkten Vergleiches der Studie CV181057 nach 24 Wochen (Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+Placebo)	Odds Ratio des direkten Vergleiches (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Insulin±Metformin+Placebo)	Odds Ratio des indirekten Vergleiches Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor [95%-KI]
0,66 (0,770)	4,17 (2,452) ¹	0,16 [0,0;24,38]
0,66 (0,770)	2,79 (0,589) ²	0,24 [0,04;1,58]

KI: Konfidenzintervall, ¹Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Vilsboll 2010 und Fonseca 2007 (nach 24 Wochen)²Effektschätzer von Vilsboll 2010 (nach 24 Wochen)

Der indirekte Vergleich ergab weder bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse noch in der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder bei den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede zwischen der zu bewertenden Therapie und der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren als Gruppe bzw. Sitagliptin).

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

Es konnten keine Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche vorgelegt werden, da für die im indirekten Vergleich verwendeten Studien nicht ausreichend Daten zur Durchführung von aussagekräftigen Subgruppenanalysen zur Verfügung standen.

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichende Studien verwendet.

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 4-171: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 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 4-172: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-173: 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
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien verwendet.

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 4.3.1.3.1.3.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien verwendet.

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 4-174: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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 4.3.1.3.1.3.

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.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Saxagliptin gegenüber der alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitoren wurde ein indirekter Vergleich herangezogen, da keine direkten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie vorlagen. Dabei wurde die Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin jeweils mit Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren als Gruppe und Insulin±Metformin+Sitagliptin als Leitsubstanz betrachtet.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Bei der Betrachtung des Endpunkts „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ konnte weder beim Vergleich von Insulin±Metformin+Saxagliptin mit Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren als Gruppe (MWD [95%-KI]: 0,05 [-0,29;0,39]) noch mit Sitagliptin als Einzelsubstanz (MWD [95%-KI]: 0,19 [-0,03;0,41]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen detektiert werden.

Hypoglykämien

Für den Endpunkt „Patientenberichtete Hypoglykämien“ zeigte der indirekte Vergleich zwischen der Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin und der Behandlung mit Insulin±Metformin+Sitagliptin als Leitsubstanz (eine Meta-Analyse für DPP-4-Inhibitoren als Gruppe war nicht möglich) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,42 [0,21;0,86]). Für den Endpunkt „Bestätigte Hypoglykämien“ zeigte der indirekte Vergleich zwischen der Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin und der Behandlung mit Insulin+Vildagliptin keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 2,29 [0,73;7,25]).

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Die Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergab im Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin keine statistisch signifikanten Unterschiede, während die patientenberichteten Hypoglykämien einen Vorteil zugunsten der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe zeigten. Insgesamt ergibt sich für die „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ ein Hinweis für die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Saxagliptin im Vergleich zu anderen DPP-4-Inhibitoren.

Gewichtsveränderung

Bei der Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin nahmen die Patienten nicht mehr zu als Patienten, die mit Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitoren (als Gruppe) oder Insulin±Metformin+Sitagliptin behandelt worden sind (MWD [95%-KI]: -0,03 [-0,85;0,79] im Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren als Gruppe und -0,48 [-1,44;0,48] im Vergleich mit Sitagliptin).

Veränderung der täglichen Insulindosis

Im Vergleich von Insulin±Metformin+Saxagliptin mit Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor oder Insulin±Metformin+Sitagliptin gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (MWD [95%-KI]: -1,66 IE/Tag [-4,13;0,81] im Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren als Gruppe und -1,70 IE/Tag [-4,17;0,77] im Vergleich mit Sitagliptin).

Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgten weder in der Kombinationsbehandlung mit DPP-4-Inhibitoren als Gruppe noch mit Sitagliptin statistisch signifikant mehr Ereignisse als in der Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin (unerwünschte Ereignisse: OR [95%-KI]: 0,73 [0,40;1,33] im Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren als Gruppe, 0,62 [0,37;1,02] im Vergleich mit Sitagliptin; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: OR [95%-KI]: 0,76 [0,22;2,58] im Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren als Gruppe, 0,54[0,15;1,87] im Vergleich mit Sitagliptin; Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse: OR [95%-KI]: 0,16 [0,0;24,38] im Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren als Gruppe, 0,24 [0,04;1,58] im Vergleich mit Sitagliptin).

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.

Der Zusatznutzen von Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) ist gegenüber der im G-BA Beratungsgespräch beschlossenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin darzustellen. Hierfür lag eine relevante Studie vor (CV181057). Die in die

Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ist eine multizentrische randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie und entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist gering. Die verwendeten Endpunkte sind in den gewählten Operationalisierungen valide und wiesen ein geringes Verzerrungspotential auf.

Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin an Patienten in Kombination zu Insulin oder in Kombination zu Insulin und Metformin. Diese Studie wurde gemäß der im G-BA-Beratungsgespräch beschlossenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) reanalysiert. Dadurch sind 2 Behandlungssituationen entstanden:

Die erste Behandlungssituation (Teilpopulation C1) beinhaltet den Vergleich Insulin±Metformin+Saxagliptin versus Insulin+Metformin. Damit der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden konnte, wurden in diesem Behandlungsarm die Patienten ausgeschlossen, die eine Insulin-Monotherapie erhalten haben (Post-hoc-Berechnung, nicht randomisiert). Dem Ausgangswert-Charakteristika in Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 kann entnommen werden, dass es keine relevanten Unterschiede bezüglich der betrachteten Merkmale wie z.B. Gewicht, BMI, und Diabetesdauer gab. Die beiden Therapiegruppen können daher als strukturgleich angesehen werden. Daher ist die vorgelegte Studie für diesen Teilaspekt der Fragestellung (bzw. Resultate dieses Vergleichs) geeignet, im Fall statistisch signifikanter Ergebnisse, Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, zu liefern.

Die zweite Behandlungsoption (Teilpopulation C2) wurde innerhalb des Behandlungsstratums „Insulin+Metformin“ ausgewertet und stellt den validen Vergleich Insulin+Metformin+Saxagliptin versus Insulin+Metformin dar. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung (nach Metformin-Einnahme) sind die Resultate von Teilpopulation C2 als valider anzusehen als die Resultate von Teilpopulation C1, weshalb sich im Fall statistisch signifikanter Ergebnisse, Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Zur Beantwortung der sekundären Fragestellung für den Vergleich mit Insulin±Metformin+Saxagliptin und der alternativen Vergleichstherapie Insulin±Metformin +DPP4-Inhibitoren lag keine direkt vergleichende Studie vor, daher wurden adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt. Für die alternative Vergleichstherapie wurden insgesamt 2 Studien identifiziert, die alle ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufwiesen und aufgrund ihres Designs (doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien) eine hohe Evidenzstufe (Ib) hatten. Für jeden Endpunkt konnte daher ein adjustierter indirekter Vergleich mit der Studie des zu bewertenden Arzneimittel und mindestens einer Studie der alternativen Vergleichstherapie (für die meisten Endpunkte konnte eine Meta-Analyse durchgeführt werden) durchgeführt werden.

Infolgedessen können für alle diskutierten Endpunkte, im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse in den adjustierten indirekten Vergleichen, Aussagen gemacht werden, die als Hinweis gewertet werden können.

Zur Erfüllung der Anforderungen an ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß G-BA und IQWiG-Vorgaben sind im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Post-hoc-Analysen durchgeführt worden.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG, 2011). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-) Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inkl. Angabe von 95% Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten ohne, dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. Auch wurden Post hoc statistische Tests unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Effektschätzer und Signifikanzen, die für die Verlängerungsphase einer Studie berechnet werden, müssen mit besonderer Vorsicht interpretiert werden, da der Anteil der Patienten, die die Studie abbrechen oder eine Notfall-Medikation erhalten in der Verlängerungsphase ansteigt.

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.

Die hier betrachtete Patientenpopulation schließt erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 ein, die unter Insulin (mit oder ohne Metformin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Die Indikation für eine Insulintherapie wird häufig nach Versagen der Therapie mit OAD gestellt, meist 5-10 Jahre nach Diabetes-Manifestation (AkdÄ, 2009). Die Insulinbehandlung wird dabei entweder als Monotherapie oder in Kombination mit OAD durchgeführt. Die Vorteile der Kombinationstherapie sind abhängig vom jeweiligen verwendeten OAD und können in der einfacheren Anwendung des Insulins sowie der Einsparung der Insulindosis liegen und damit auch zur Vermeidung der bekannten Nebenwirkungen einer Insulintherapie wie Wassereinlagerungen, Hypoglykämien und Gewichtszunahmen beitragen.

Für die Blutzuckerkontrolle werden häufig sehr hohe Dosen der antihyperglykämischen Medikamente notwendig. Patienten, bei denen die Indikation für eine Insulintherapie besteht, befinden sich zumeist im fortgeschrittenen Stadium der Diabetes-Erkrankung. Eine Insulindosiserhöhung wird häufig mit zunehmender Therapiedauer notwendig, um die glykämische Kontrolle zu gewährleisten. In der UKPDS-Studie (UKPDS 17) konnte nach neunjähriger Studiendauer mittels Insulintherapie keine normnahe Einstellung des Blutzuckers ohne vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien erreicht werden (Turner et al., 1996).

Vor dem Hintergrund der o.g. Aspekte scheinen viele OAD weniger geeignet zu sein, in Kombination mit Insulin das Therapieziel einer effektiven und langanhaltenden Blutzuckersenkung unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahmen, zu erreichen. Gerade diese beiden unerwünschten Begleiterscheinungen treten häufig bei Sulfonylharnstoffen und Gliniden, Gewichtszunahmen auch bei Glitazonen (in Deutschland nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig) auf. Bisher konnte nur durch die additive Gabe von Metformin ein günstiger Einfluss auf den Gewichtsverlauf und die Insulindosis erzielt werden (Matthaei et al., 2009).

Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetiker, die bei unzureichender glykämischer Kontrolle unter Insulin (mit oder ohne Metformin) als Add-on-Therapie zu Insulin den Blutzucker effektiv senken können, ohne die genannten Nachteile aufzuweisen.

Eine solche Behandlungsoption stellt Saxagliptin dar, ein Wirkstoff aus der Klasse der DPP-4-Inhibitoren, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren die Insulinsekretion glukoseabhängig und hemmen die Glukagonsekretion. Saxagliptin senkt so den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde, stellt die Kombination aus Insulin und Metformin dar. Auch wenn BMS/AZ die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert, gilt es zu berücksichtigen, dass Saxagliptin, zumindest zum jetzigen Zeitpunkt, in der Therapiesequenz nach Metformin zu sehen ist. Metformin ist eine Therapie, für welche es zumindest in der Monotherapie Nachweise für Überlebensvorteile gibt. Primär sehen wir daher den Einsatz von Saxagliptin in Kombination mit Insulin bei Patienten, die bereits mit Insulin+Metformin behandelt werden oder eine Unverträglichkeit für Metformin haben.

Im Dossier betrachtete patientenrelevante Endpunkte sind das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, die Änderung der täglichen Insulindosis, unerwünschte Ereignisse sowie die kardialen Ereignisse. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die Blutzuckerkontrolle extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierfür würde auch der Composite-Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5%/<7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ hinzugezogen.

Zusatznutzen von Saxagliptin Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin

Die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte werden im Folgenden jeweils für drei Behandlungssituationen betrachtet:

Zunächst wurde die gesamte **Studienpopulation** der Studie CV181057 (Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin mit oder ohne Metformin) für die Betrachtung des Zusatznutzens herangezogen.

Um den Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) darzustellen, wurden weiterhin die Ergebnisse zweier Teilpopulationen (Behandlungssituationen) aus der Studie CV181057 differenziert betrachtet und zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen:

1. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin (C1).
2. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin (C2).

Um einen fairen Vergleich für die Beurteilung des Zusatznutzens zu gewährleisten, basiert der Zusatznutzen ausschließlich auf einem Vergleich mit Patienten, die eine Insulindosiserhöhung erhielten.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien

Eine optimierte Blutzuckerkontrolle (und damit die HbA1c-Einstellung), wird von der DDG empfohlen (Zielvorgabe HbA1c <6,5% ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen). Kann dieser Zielwert unter Monotherapie mit einem OAD nicht erreicht werden, wird die Kombinationstherapie mit einem anderen OAD bzw. einem GLP-1-Agonisten empfohlen (Matthaei et al., 2009). Der aktuelle Entwurf der Nationale VersorgungsLeitlinie zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes empfiehlt einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). In der großen klinischen Studie „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ (UKPDS) wurde gezeigt, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1% das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37% und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16% verringert (Stratton et al., 2000). In der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)-Studie bewirkte die intensivierete antihyperglykämische Therapie eine signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression der Nephropathie und des kombinierten Endpunktes „mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen“ (Patel et al., 2008). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar, insbesondere wenn sie unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien erreicht werden kann.

Gesamte Studienpopulation: Bezüglich der Blutzuckerkontrolle zeigte sich sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Insulin±Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin±Metformin (MWD [95%-KI]: -0,36% [-0,53;-0,18] nach 24 Wochen und -0,34% [-0,56;-0,13] nach 52 Wochen). Als unterstützende Wirksamkeitsmessung wurden Studienabbrüche aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle oder Patienten mit Notfallmedikation (die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle verabreicht wurde) erhoben. Dieser Endpunkt wurde nach 24 Wochen erhoben und war statistisch signifikant zugunsten der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,63 [0,41;0,97]).

Teilpopulation C1: Es zeigte sich eine statistisch signifikante HbA1c-Reduktion zugunsten der Insulin±Metformin+Saxagliptin-Gruppe im Vergleich zur Insulin+Metformin-Gruppe sowohl nach 24 und 52 Wochen (MWD [95%-KI] nach 24 Wochen: -0,33% [-0,53;-0,13] und nach 52 Wochen: -0,29% [-0,53;-0,06]). Die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Teilpopulation C2: Hier zeigte sich in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe ebenfalls nach 24 und 52 Wochen eine statistisch signifikant höhere HbA1c-Reduktion als in der Insulin+Metformin-Gruppe (MWD [95%-KI] nach 24 Wochen: -0,37% [-0,57;-0,16] und nach 52 Wochen: -0,35% [-0,59;-0,11]). Die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle war in der Insulin+Metformin-Gruppe zwar etwas höher (27,6% gegen 19,1%), der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien gab es weder für die gesamte Studienpopulation noch für eine der beiden Teilpopulationen C1 oder C2 statistisch signifikante Unterschiede.

Patienten, deren Blutzucker mittels einer Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können somit effektiv und sicher weiter behandelt werden. Die erzielte stärkere Blutzuckersenkung stellt zwar einen Nutzen, aber keinen patientenrelevanten Zusatznutzen dar, weil die Gesamtzahl an Hypoglykämien nicht gesenkt werden konnte.

Zusätzlich wurde für die beiden Teilpopulationen C1 und C2 auch der Composite-Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5%/<7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ erhoben. Die Anzahl an Patienten, die die HbA1c-Zielwerte ohne Hypoglykämie-Auftreten erreicht hatten, war für beide Teilpopulationen in der Saxagliptin-Gruppe größer. Die Unterschiede waren für Teilpopulation C2 nach 52 Wochen statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 2,35 [1,04;5,28]).

Gemessen an dem Ziel, eine Reduktion der Hypoglykämien zu erreichen, ergibt sich in der Gesamtbetrachtung für Teilpopulation C1 kein Anhaltspunkt bzw. für C2 kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin±Metformin+Saxagliptin bzw. Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin.

Gewichtsveränderungen

Adipositas (Fettleibigkeit) und hier insbesondere die viszerale/abdominelle Adipositas sowie Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie erhöhen die Insulinresistenz, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt (Freemantle et al., 2008; AkdÄ, 2009). Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher eine wichtige Grundlage der Diabetestherapie. Einige Therapieoptionen haben diesbezüglich günstige Wirkungen, wie die OAD Metformin oder DPP-4-Inhibitoren. Einige andere Wirkstoffklassen sind diesbezüglich eher ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Pioglitazon (AkdÄ, 2009), weshalb auch in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht.

Weder für die gesamte Studienpopulation noch für die Teilpopulation C1 oder C2 gab es zu irgendeinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Gewichts. Das Gewicht blieb in allen Behandlungsgruppen weitgehend konstant im Vergleich zum Ausgangswert (Unterschied <1 kg).

Gemessen an dem Ziel, eine Reduktion des Körpergewichts zu erreichen, ergibt sich für Teilpopulation C1 kein Anhaltspunkt bzw. für C2 kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin±Metformin+Saxagliptin bzw. Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin.

Veränderung der täglichen Insulindosis

Bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulintherapie indiziert ist, besteht zumeist eine erhöhte periphere Insulinresistenz, die nur durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut überwunden werden kann (AkdÄ, 2009). Auf Dauer ist häufig eine Erhöhung der täglichen Insulindosis notwendig, wodurch auch das Risiko für das Auftreten der Nebenwirkungen der Insulintherapie steigen kann. Zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen zählen dabei das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Zudem konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass gerade die genannten Nebenwirkungen mit einer geringeren Therapiezufriedenheit assoziiert sind. Auch der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten (Farmer et al., 2011).

Gesamte Studienpopulation: In beiden Behandlungsgruppen nahm die benötigte Insulindosis im Studienverlauf zu. Die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin±Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten stieg jedoch geringfügiger an, als bei den Patienten, die mit Insulin±Metformin behandelt wurden. Dieser Unterschied war nach 24 Wochen statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,30 IE/Tag [-5,57;-1,03]). Nach 52 Wochen blieb dieser Effekt tendenziell erhalten, war jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

Teilpopulation C1: Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, benötigten eine höhere Insulindosis zur täglichen Blutzuckereinstellung als die mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelten, und zwar sowohl nach 24 Wochen (5,7 IE/Tag vs. 1,7 IE/Tag) als auch nach 52 Wochen (7,14 IE/Tag vs. 5,06 IE/Tag). Der Unterschied war nach 24 Wochen statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,9 IE/Tag [-6,5;-1,3]).

Teilpopulation C2: Die Ergebnisse in dieser Teilpopulation entsprechen den Ergebnissen in Teilpopulation C1. Auch hier benötigten die Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, mehr Insulin zur Blutzuckereinstellung als die mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelten, und zwar sowohl nach 24 Wochen (5,7 IE/Tag vs. 1,7 IE/Tag) als auch nach 52 Wochen (7,19 IE/Tag vs. 4,73 IE/Tag). Auch hier war der Unterschied nach 24 Wochen statistisch signifikant (-4,0 IE/Tag [-7,0;-1,1]).

Für die Veränderung der täglichen Insulindosis ergibt sich daher für die Teilpopulation C1 ein Anhaltspunkt, für C2 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Unerwünschte Ereignisse

Weder für die gesamte Studienpopulation noch für die Teilpopulation C1 oder C2 gab es zu irgendeinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Auch bezüglich der kardialen Ereignisse gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Anzahl an kardialen Ereignissen war jedoch in allen Behandlungsgruppen sehr gering.

Damit ergibt sich für Teilpopulation C1 kein Anhaltspunkt bzw. für C2 kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin±Metformin+Saxagliptin bzw. Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin.

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen ergab sich für keinen der betrachteten Endpunkte eine fazitrelevante Effektmodifikation durch die Faktoren Alter oder Geschlecht, und zwar weder für die gesamte Studienpopulation noch für eine der beiden Teilpopulationen C1 oder C2.

Insulin+OAD+Saxagliptin im Vergleich zu Insulin+OAD in der Gruppe der niereninsuffizienten Typ-2-Diabetiker

Für Patienten mit einer Niereninsuffizienz ist die Behandlung mit Metformin gemäß der Metformin-Fachinformation nicht angezeigt. Hierfür liegt die von BMS/AZ durchgeführte Studie D1680C00007 vor, welche einen Vergleich von Insulin+OAD+Saxagliptin (2,5 mg) gegen Insulin+OAD bei niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikern nach 52 Wochen ermöglicht. Diese Ergebnisse sollen die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin Add-on zu Insulin in dieser speziellen Patientengruppe zeigen, werden aber nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten nach 52 Wochen eine statistisch signifikant stärkere **HbA1c**-Senkung zugunsten der Insulin+OAD+Saxagliptin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -0,79% [-1,26;-0,32]). Für die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Auch für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer **Hypoglykämie** sowie für die anderen betrachteten Endpunkte „**Gewichtsveränderungen**“, „**Veränderung der täglichen Insulindosis**“, „**Unerwünschte Ereignisse**“ und „**Kardiale Ereignisse**“ gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin+OAD+Saxagliptin und Insulin+OAD.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von Saxagliptin mit Insulin auch bei niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikern wirksam und sicher ist.

Zusatznutzen von Saxagliptin Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitor Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen genauer betrachtet. Sie basieren auf einem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Saxagliptin+Insulin (mit oder ohne Metformin) aus der Studie CV181057 und Studien zur alternativen Vergleichstherapie Insulin+DPP-4-Inhibitor (mit oder ohne Metformin) jeweils nach 24 Wochen.

Die systematische Literaturrecherche identifizierte zwei relevante Studien für den indirekten Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie (Fonseca et al., 2007; Vilsboll et al., 2010). In der Studie von Vilsboll 2010 wurden die Patienten mit Insulin±Metformin+Sitagliptin behandelt, während die Patienten in der Studie von Fonseca 2007 Insulin+Vildagliptin

erhielten. Die Studien wurden für die einzelnen Endpunkte (Hypoglykämien ausgenommen) meta-analysiert und ein Gesamtschätzer berechnet. Für die alternative Vergleichstherapie wurde sowohl ein Vergleich zur Gruppe der DPP-4-Inhibitoren, als auch zur Leitsubstanz Sitagliptin jeweils in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) durchgeführt.

Bezüglich der **HbA1c**-Senkung ergab sich nach 24 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit Insulin±Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten und Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor als Gruppe oder Insulin±Metformin+Sitagliptin. Beide Behandlungen konnten den Blutzucker effektiv senken.

Für den Endpunkt **Hypoglykämien** konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da die Studien zu heterogen sind ($I^2=89\%$). Deshalb wurde der indirekte Vergleich mit den beiden Einzelstudien durchgeführt. Für den Endpunkt „Patientenberichtete Hypoglykämien“ zeigte der indirekte Vergleich zwischen der Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin und der Behandlung mit Insulin±Metformin+Sitagliptin ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,42 [0,21;0,86]). Für den Endpunkt „Bestätigte Hypoglykämien“ zeigte der indirekte Vergleich zwischen der Behandlung mit Insulin±Metformin+Saxagliptin und der Behandlung mit Insulin+Vildagliptin keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Die Vermeidung von Hypoglykämien stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Gemessen an dem Ziel eine adäquate Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung zu erreichen, ergibt sich für Insulin±Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin±Metformin+Sitagliptin ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Beide Behandlungsgruppen (Insulin±Metformin+Saxagliptin und Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor) nahmen geringfügig an **Gewicht** zu. Nach 24 Wochen gab es daher keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Insgesamt ergibt sich damit für diesen Endpunkt kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Beide Behandlungsgruppen benötigten etwas mehr **Insulin** zur täglichen Blutzuckereinstellung im Vergleich zum Ausgangswert. Weder im Vergleich mit Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor als Gruppe noch gegen Insulin±Metformin+Sitagliptin gab es statistisch signifikante Unterschiede.

Somit ergibt sich auch für diesen Endpunkt kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Weder für die **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** noch für **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** oder **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen Insulin±Metformin+Saxagliptin und Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor bzw. Insulin±Metformin+Sitagliptin. Damit ergibt sich

kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder auf einen Schaden für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezüglich einer normnahen Einstellung des Blutzuckerspiegels, wie sie in den evidenzbasierten Therapieleitlinien gefordert wird, zeigt sich für die beiden Teilpopulationen C1 und C2 ein deutlicher Vorteil von Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin. Dieser Vorteil bestand sowohl nach 24 Wochen als auch nach 52 Wochen, was deutlich macht, dass der Blutzucker auch langfristig (über ein Jahr) gesenkt werden kann. Dies ist besonders bemerkenswert, da die hier betrachtete Patientenpopulation im Krankheitsverlauf weit fortgeschritten ist und die Möglichkeiten einer weiteren Blutzuckersenkung mit den herkömmlichen Therapieoptionen weitgehend ausgeschöpft sind. Die erzielte stärkere Blutzuckersenkung stellt zwar einen Nutzen, aber keinen patientenrelevanten Zusatznutzen dar, weil die Gesamtzahl an Hypoglykämien nicht gesenkt werden konnte.

Für die Endpunkte „Gewichtsveränderungen“, „Unerwünschte Ereignisse“ und „Kardiale Ereignisse“ gab es keinen Anhaltspunkt bzw. Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der Behandlungsoptionen (Insulin±Metformin+Saxagliptin bzw. Insulin+Metformin+Saxagliptin gegen Insulin+Metformin), d. h. es kommt nicht zu einem Anstieg unerwünschter Nebenwirkungen.

Darüber hinaus zeigte sich beim Vergleich der Veränderung der täglichen Insulindosis für die Teilpopulation C1 ein Anhaltspunkt, für C2 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich in einer Situation, in der keine weiteren Therapieoptionen außer einer Insulindosiseskalation zu Verfügung stehen, insgesamt **einen Anhaltspunkt** (für Teilpopulation C1) **bzw. einen Hinweis** (für Teilpopulation C2) **auf einen geringen Zusatznutzen**. Diese Ergebnisse sollten auch im Hinblick darauf betrachtet werden, dass es sich um Patienten handelt, die unter relativ hohen Insulindosen nicht gut einstellbar sind, was auf eine instabile Stoffwechsellage hindeutet und die Ärzte häufig vor einem Therapiedilemma stellt. Eine Insulindosiserhöhung führt nicht unbedingt zu den gewünschten Therapiezielen, da die Glukosewerte stark schwanken und schlecht vorhersehbar sind. Dazu steigt mit der Insulindosiserhöhung permanent die Gefahr einer Hypoglykämie.

Gegenüber der alternativen Vergleichstherapie

Gegenüber der alternativen Vergleichstherapie zeigte sich, dass beide Behandlungen den Blutzucker effektiv senken können. Bei dem indirekten Vergleich gegen Sitagliptin als Leitsubstanz ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Insulin±Metformin+Saxagliptin bei der Anzahl der Patienten mit mindestens einer patientenberichteten Hypoglykämie. Dieser Unterschied wird aber in Frage gestellt, da der Endpunkt in der Sitagliptin-Studie sehr wahrscheinlich anders operationalisiert wurde als in der Saxagliptin-Studie.

Für die drei anderen betrachteten Endpunkte Gewichtsveränderungen“, „Veränderung der täglichen Insulindosis“ und „Unerwünschte Ereignisse“ zeigten sich **keine Hinweise** auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der Behandlungsoptionen (Insulin±Metformin+Saxagliptin gegen Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor bzw. Insulin±Metformin+Sitagliptin).

Damit ergibt sich insgesamt aus der Zusammenschau aller Ergebnisse kein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber DPP-4-Inhibitoren als Gruppe und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sitagliptin als Leitsubstanz.

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 4-175: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter Insulin (mit oder ohne Metformin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. ¹	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter Insulin (mit oder ohne Metformin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, für die die Anwendung von Metformin nicht angezeigt ist oder die schon Metformin erhalten und eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll.	Kein Zusatznutzen gegenüber DPP-4-Inhibitoren als Gruppe oder Sitagliptin als Leitsubstanz

¹Gilt für die beiden betrachteten Teilpopulationen C1 und C2

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet

beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-176: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Insulin±Metformin+Saxagliptin) und der alternativen Vergleichstherapie (Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor) vor.

Mit Insulin±Metformin+Placebo als Brückenkompator wurde deshalb ein adjustierter indirekter Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wurden ausschließlich RCT verwendet, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Der durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich erfüllt damit den momentanen Stand der Wissenschaft hinsichtlich der Anforderungen an eine solche Analyse und ist daher aussagekräftig.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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)

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.

(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:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

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.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Studie	Titel	Datenquelle
CV181057	<i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or on Insulin in Combination with Metformin.</i>	(Bristol-Myers Squibb, 2011)
D1680C00007 (CV181062)	<i>A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment (Moderate, Severe, and End-Stage) with an Additional 40-week, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Long-term Observational Period (Short-term + Long-term Clinical Study Report).</i>	(AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010)
Fonseca 2007 CLAF237A2311	<i>Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes.</i>	ja (Fonseca et al., 2007)
Vilsboll 2010	<i>Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes.</i>	ja (Vilsboll et al., 2010)

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] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. 2010. A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment (Moderate, Severe, and End-Stage) with an Additional 40-week, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Long-term Observational Period (Short-term + Long-term Clinical Study Report).
- [3] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2012a. Zusatzanalysen (Post-hoc Neuberechnung Behandlungsarm; Composite-Endpunkt: Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien sowie Subgruppenauswertung nach Alter und Geschlecht) zur Studie D1680C00007.
- [4] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2012b. Zusatzanalysen (Teilpopulation C1 und Teilpopulation C2; Composite-Endpunkt: Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien sowie Subgruppenauswertung nach Alter und Geschlecht) zur Studie CV181057.
- [5] Barnett, A. H., Charbonnel, B., Donovan, M., et al. 2012. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Current medical research and opinion*, 28, 513-23.
- [6] Bristol-Myers Squibb. 2011. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or on Insulin in Combination with Metformin.
- [7] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013. Fachinformation Onglyza.
- [8] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. 1.0. Konsultationsfassung.
- [9] ClinicalTrials.gov. 2013a. *Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01527747> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [10] ClinicalTrials.gov. 2013b. *Treatment Effect of Saxagliptin Compared With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00614939> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [11] ClinicalTrials.gov. 2013c. *Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757588> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [12] ClinicalTrials.gov. 2013d. *Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications (SAVOR- TIMI 53)*

- [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01107886> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [13] ClinicalTrials.gov. 2013e. *Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00099931> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [14] Farmer, A. J., Oke, J., Stevens, R., et al. 2011. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 13, 1136-41.
- [15] FDA 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).
- [16] Fonseca, V., Schweizer, A., Albrecht, D., et al. 2007. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 1148-55.
- [17] Freemantle, N., Holmes, J., Hockey, A., et al. 2008. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*, 62, 1391-6.
- [18] Glenny, A. M., Altman, D. G., Song, F., et al. 2005. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 9, 1-134, iii-iv.
- [19] Hader, C., Beischer, W., Braun, A., et al. 2004. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel*, 13, 31-56.
- [20] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [21] Higgins, J. P. & Green, S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. , The Cochrane Collaboration.
- [22] ICTRP Search Portal. 2013a. *A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment (Moderate, Severe, and End-Stage) with an additional 40-week, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Long-term Observational Period* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-004951-12-LV> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [23] ICTRP Search Portal. 2013b. *Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017358-10-HU> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [24] IQWiG. 2009a. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2
- [25] IQWiG 2009b. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0.
- [26] IQWiG. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
- [27] Ismail-Beigi, F., Craven, T., Banerji, M. A., et al. 2010. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 376, 419-30.
- [28] Kerner, W., Brückel, J. & Böhm, O. 2004. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 10/2004*, 1-10.
- [29] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch für Saxagliptin (finale Fassung).

- [30] Kothny, W., Foley, J., Kozlovski, P., et al. 2013. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15, 252-7.
- [31] Matthaer, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [32] Nowicki, M., Rychlik, I., Haller, H., et al. 2011. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract*, 65, 1230-9.
- [33] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358, 2560-72.
- [34] Skipka, G. & Bender, R. 2010. Intervention effects in the case of heterogeneity between three subgroups. Assessment within the framework of systematic reviews. *Methods of information in medicine*, 49, 613-7.
- [35] Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321, 405-12.
- [36] Turner, R., Cull, C. & Holman, R. 1996. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*, 124, 136-45.
- [37] UK Prospective Diabetes Study Group 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 854-65.
- [38] Vilsboll, T., Rosenstock, J., Yki-Jarvinen, H., et al. 2010. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 12, 167-77.
- [39] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.

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.

Suchstrategien zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-177, Tabelle 4-178 und Tabelle 4-179 und dargestellt. Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Relevante Studien aus dieser systematischen Literaturrecherche bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von BMS/AZ durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Saxagliptin im Abschnitt 4.4.2 ab. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-177: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	1947 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	26336326
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	504987
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT")	371230
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	109840
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4794
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	505210
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	840
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	807
9	7 OR 8	840
10	6 AND 9	760
11	random?/(Ti;Ab)	688304
12	double-blind?/(Ti;Ab)	126127
13	placebo?/(Ti;Ab;Ct) OR CT=placebo?	283534
14	11 OR 12 OR 13	886060
15	10 AND 14	339
16	(15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	334
17	DT=Review	1852670
18	16 NOT 17	127

#	Suchbegriffe	Ergebnis
19	18 NOT SU=Medline	125

Tabelle 4-178: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Medline Direct
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	1950 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22474774
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	324074
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	156068
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	75791
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4687
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	324588
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	192
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	13
9	7 OR 8	192
10	6 AND 9	156
11	DT=Randomized controlled trial	338147
12	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized?	402275
13	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?	160072
14	11 OR 12 OR 13	632724
15	10 AND 14	65

#	Suchbegriffe	Ergebnis
16	(15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	65

Tabelle 4-179: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	67775
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	16502
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETESMELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	8872
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	6876
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	368
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	16584
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	23
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	2
9	7 OR 8	23
10	6 AND 9	19
11	(10) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	19

Suchstrategien zur Suche nach RCT mit der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren)

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-180, Tabelle 4-181 und Tabelle 4-182 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Relevante Studien aus dieser systematischen Literaturrecherche bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von BMS/AZ durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Saxagliptin im Abschnitt 4.4.2 ab. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-180: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	1947 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	26336326
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	504987
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS,NON INSULIN DEPENDENT")	371230
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	109840
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4794
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	505210
7	CT=("DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITOR"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITOR"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INIHIBITOR"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV INHIBITORS"; "DIPEPTIDYLPEPTIDASE 4 INHIBITOR"; "DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV INHIBITOR")	2263
8	FT=Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor"?)	4403

9	FT=Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl- Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl- Peptidase 4 Inhibitor"?)	479
10	FT=Dipeptidyl#Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"?)	4392
11	FT=Dipeptidyl#Peptidase#4#Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase#"4#"Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase#"4#"Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase#"4#"Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase#"4#"Inhibitor"?)	4390
12	FT=Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor"?)	4430
13	FT=Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl- Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"?)	4430
14	FT=Dipeptidyl#Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase IV Inhibitor"?)	4392
15	FT=Dipeptidyl#Peptidase#IV#Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase#"IV#"Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase#"IV#"Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase#"IV#"Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase#"IV#"Inhibitor"?)	4389
16	FT=DPP-4-Inhibitor? OR (CT D "DPP-4-Inhibitor"? OR UT="DPP- 4-Inhibitor"? OR IT="DPP-4-Inhibitor"? OR SH="DPP- 4-Inhibitor"?)	784
17	FT=DPP-IV-Inhibitor? OR (CT D "DPP-IV-Inhibitor"? OR UT="DPPIV-Inhibitor"? OR IT="DPP-IV-Inhibitor"? OR SH="DPPIV- Inhibitor"?)	423
18	FT=Gliptin? OR (CT D "Gliptin"? OR UT="Gliptin"? OR IT="Gliptin"? OR SH="Gliptin"?)	4401
19	FT=Sitagliptin? OR (CT D "Sitagliptin"? OR UT="Sitagliptin"? OR IT="Sitagliptin"? OR SH="Sitagliptin"?)	2507
20	FT=Vildagliptin? OR (CT D "Vildagliptin"? OR UT="Vildagliptin"? OR IT="Vildagliptin"? OR SH="Vildagliptin"?)	1520
21	FT=Linagliptin? OR (CT D "Linagliptin"? OR UT="Linagliptin"? OR IT="Linagliptin"? OR SH="Linagliptin"?)	365
22	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	4606
23	6 AND 22	3714
24	random?/(Ti;Ab)	688304
25	double-blind?/(Ti;Ab)	126127
26	placebo?/(Ti;Ab;Ct) OR CT=placebo?	283534
27	24 OR 25 OR 26	886060
28	23 AND 27	1265

29	(28) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	1204
30	DT="REVIEW"	1852670
31	29 NOT 30	624
32	31 NOT SU=Medline	611

Tabelle 4-181: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Medline Direct
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	1950 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22474774
2	FT=diabetes mellitus OR (CT D "diabetes mellitus" OR UT="diabetes mellitus" OR IT="diabetes mellitus" OR SH="diabetes mellitus")	324074
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	156068
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	75791
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4687
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	324588
7	FT=Dipeptidyl#Peptidase#4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase#"4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase#"4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase#"4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase#"4 Inhibitor"?)	1177
8	FT=Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl- Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"?)	1323
9	CT=("DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE 4 INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV INHIBITORS")	1177
10	FT=Gliptin? OR (CT D "Gliptin"? OR UT="Gliptin"? OR IT="Gliptin"? OR	1201

	SH="Gliptin"?)	
11	FT=DPP-4 Inhibitor? OR (CT D "DPP-4 Inhibitor"? OR UT="DPP-4 Inhibitor"? OR IT="DPP-4 Inhibitor"? OR SH="DPP-4 Inhibitor"?)	600
12	FT=DPP-IV Inhibitor? OR (CT D "DPP-IV Inhibitor"? OR UT="DPPIV Inhibitor"? OR IT="DPP-IV Inhibitor"? OR SH="DPP-IV Inhibitor"?)	331
13	FT=Dipeptidyl#Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"?)	1184
14	FT=Sitagliptin? OR (CT D "Sitagliptin"? OR UT="Sitagliptin"? OR IT="Sitagliptin"? OR SH="Sitagliptin"?)	731
15	FT=Vildagliptin? OR (CT D "Vildagliptin"? OR UT="Vildagliptin"? OR IT="Vildagliptin"? OR SH="Vildagliptin"?)	418
16	FT=Linagliptin? OR (CT D "Linagliptin"? OR UT="Linagliptin"? OR IT="Linagliptin"? OR SH="Linagliptin"?)	146
17	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	2074
18	6 AND 17	1364
19	DT=Randomized controlled trial	338147
20	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized?	402275
21	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?	160072
22	19 OR 20 OR 21	632724
23	18 AND 22	388
24	(23) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	378

Tabelle 4-182: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Cochranee
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	677775
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	16502
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE	8872

	II";"DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	6876
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	368
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	16584
7	FT=Dipeptidyl#Peptidase#4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl"#Peptidase"#4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl"#Peptidase"#4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl"#Peptidase"#4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl"#Peptidase"#4 Inhibitor"?)	126
8	FT=Dipeptidyl#Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl"#Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl"#Peptidase 4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl"#Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl"#Peptidase 4 Inhibitor"?)	126
9	FT=Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl- Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"?)	134
10	CT=("DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE 4 INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV INHIBITORS")	126
11	FT=DPP-4 Inhibitor? OR (CT D "DPP-4 Inhibitor"? OR UT="DPP-4 Inhibitor"? OR IT="DPP-4 Inhibitor"? OR SH="DPP-4 Inhibitor"?)	49
12	FT=DPP-IV Inhibitor? OR (CT D "DPP-IV Inhibitor"? OR UT="DPP-IV Inhibitor"? OR IT="DPP-IV Inhibitor"? OR SH="DPP-IV Inhibitor"?)	10
13	FT=Gliptin? OR (CT D "Gliptin"? OR UT="Gliptin"? OR IT="Gliptin"? OR SH="Gliptin"?)	126
14	FT=Sitagliptin? OR (CT D "Sitagliptin"? OR UT="Sitagliptin"? OR IT="Sitagliptin"? OR SH="Sitagliptin"?)	80
15	FT=Vildagliptin? OR (CT D "Vildagliptin"? OR UT="Vildagliptin"? OR IT="Vildagliptin"? OR SH="Vildagliptin"?)	81
16	FT=Linagliptin? OR (CT D "Linagliptin"? OR UT="Linagliptin"? OR IT="Linagliptin"? OR SH="Linagliptin"?)	15
17	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	216
18	6 AND 17	171
19	18 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND pps=Mensch	171

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

Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	21.1.2013
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND Saxagliptin OR Onglyza OR BMS-477118 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	40

Da das Studienregister *clinicalstudyresults.org* nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	21.1.2013
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND Saxagliptin OR Onglyza OR BMS-477118 [Intervention] AND ALL [Recruitment stats]
Treffer	38

Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit der alternativen Vergleichstherapie Insulin±Metformin+DPP-4-Inhibitor

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	25.2.2013
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND Insulin AND (Sitagliptin OR Vildagliptin OR Linagliptin) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	52

Da das Studienregister clinicalstudyresults.org nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

Da die Webseite des WHO ICTRP nur sehr einfache Suchanfragen und kaum Verknüpfungen zwischen Suchbegriffen zulässt, musste für jede Kombination aus Insulin und DPP-4-Inhibitor eine eigene Suche durchgeführt werden:

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	25.2.2013
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND Insulin AND Sitagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	11

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 25.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Insulin AND Vildagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 2

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 25.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Insulin AND Linagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 0

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.

Tabelle 4-183: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
1	Saxagliptin (Onglyza) for type 2 diabetes. 2009. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 51, 85-86.	Keine RCT
2	FAIRMAN, K. A. & CURTISS, F. R. 2009. Call for comparative effectiveness research: lowering A1c with sitagliptin, saxagliptin, or cinnamon. United States.	Keine RCT
3	FREEMAN, M. K. & FREEMAN, M. K. 2011. Efficacy and safety of linagliptin (Tradjenta) in adults with type-2 diabetes mellitus. P and T, 36, 807-812.	Keine RCT
4	GOLDENBERG, M. M. & GOLDENBERG, M. M. 2009. Pharmaceutical approval update. P and T, 34, 569-574.	Keine RCT
5	SCHEEN, A. J., RADERMECKER, R. P., SCHEEN, A. J. & RADERMECKER, R. P. 2010. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. <i>The Lancet</i> , 375, 1410-1412.	Keine RCT
6	SCHMITZ, O. & SCHMITZ, O. 2008. The GLP-1 concept in the treatment of type 2 diabetes - Still standing at the gate of dawn? <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 93, 375-377.	Keine RCT
7	WHALEN, K., ONGE, E. S., WHALEN, K. & ONGE, E. S. 2010. Saxagliptin (onglyza) for type 2 diabetes mellitus. <i>American Family Physician</i> , 81, 1483-1484.	Keine RCT

Tabelle 4-184: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für die alternative Vergleichstherapie

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
1	HOLLANDER, P., RASLOVA, K., SKJØTH, T. V., RÅSTAM, J. & LIUTKUS, J. F. 2011. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 13, 268-75.	Falscher Kontrollarm: Die Patienten wurden randomisiert zu Insulin+Sita+Met vs Sita+/-SU+Met
2	KOTHNY, W., SHAO, Q., GROOP, P. H. & LUKASHEVICH, V. 2012. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal insufficiency. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 9999.	Falsche Intervention. Die Patienten wurden randomisiert zu Vildagliptin oder Placebo als Add-on zur Vorbehandlung. Nur 72% der Patienten mit moderater Niereninsuffizienz waren mit Insulin vorbehandelt.
3	LUKASHEVICH, V., SCHWEIZER, A., SHAO, Q., GROOP, P. H. & KOTHNY, W. 2011. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 13, 947-54.	Falsche Intervention. Die Patienten wurden randomisiert zu Vildagliptin oder Placebo als Add-on zur Vorbehandlung. Nur 68% der Patienten mit moderater Niereninsuffizienz waren mit Insulin vorbehandelt.
4	STAFFORD, S., ELAHI, D. & MENEILLY, G. S. 2011. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus.	Falsche Intervention. In diesem Letter to the Editor wird über eine Studie berichtet, die Sitagliptin vs. Placebo vergleicht. Zudem werden keine passenden Endpunkte berichtet.
5	FONSECA, V., BARON, M., SHAO, Q. & DEJAGER, S. 2008. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Horm Metab Res</i> , 40, 427-30.	Falscher Kontrollarm. Die Patienten aus der ursprünglichen Placebogruppe bekamen in der Verlängerungsphase der Studie Vildagliptin (50mg) als Add-on zu Insulin.
6	HONG, E. S., KHANG, A. R., YOON, J. W., KANG, S. M., CHOI, S. H., PARK, K. S., JANG, H. C., SHIN, H., WALFORD, G. A., LIM, S., HONG, E. S., KHANG, A. R., YOON, J. W., KANG, S. M., CHOI, S. H., PARK, K. S., JANG, H. C., SHIN, H., WALFORD, G. A. & LIM, S. 2012. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 14, 795-802.	Falsche Patientenpopulation (Vorbehandlung mit Insulin+verschiedene OAD), falsche Intervention (Vorbehandlung wurde weiter gegeben)

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 4-185 (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 zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
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.						

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 4-186 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
D1680C 00003 (SAVO R-TIMI 53)	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov , 2013d) [EUCTR2009- 017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2013b)	nein
CV1811 42	nein	ja	ja	nein	ja [NCT01527747] (ClinicalTrials.gov , 2013a)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
--						
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.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-187 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 4-187 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181057

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>24 Wochen:</u></p> <p>Primäres Ziel: Blutzuckerkontrolle und HbA1c Veränderung durch Saxagliptin+Insulin gegen Insulin+Placebo bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle durch stabile Dosis an Insulin oder Insulin+Metformingabe (HbA1c $\leq 7\%$ und $\geq 11\%$)</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Veränderung des AUCs des postprandialen Glukosewertes bis Woche 24 von 0 bis 120 min. und des Postprandialen Glukosewertes (PPG) als Antwort auf einen Glukosestoffwechselltest mittels standardisierten Mahlzeiten</p> <p>Veränderung des FPG bis zur 24. Woche</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c $< 7,0\%$</p> <p>Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur 24. Woche</p> <p><u>52 Wochen:</u></p> <p>Effekt der Saxagliptin+Insulin gegen Insulin+Placebo mittels BMI, Gewicht, mittlere Tagesdosis an Insulin und Blutzuckerkontrolle</p> <p>Sicherheit</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrische, placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige Parallelstudie der Phase IIIb, Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Patienteninformation und Einwilligungserklärung</p> <p>Diabetes mellitus Typ-2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle durch Insulin oder Insulin+Metformingabe</p> <p>Alter ≥ 18 und ≤ 78</p> <p>HbA1c $\geq 7,5$ und $\leq 11\%$</p> <p>Stabile Insulingabe (≥ 30 und ≤ 150 Einheiten/Tag) mit Variation $\leq 20\%$ der Tagesdosis für mindestens 8 Wochen bis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening</p> <p>Insulintyp: intermedaite-acting , schnellwirkendes und Mischinsulin</p> <p>Gleichbleibende Dosis an Metformin für mindestens 8 Wochen bis Screening</p> <p>Nüchtern C-Peptidwert $\geq 0,8$ ng/mL</p> <p>BMI ≤ 45 kg/m²</p> <p>Frauen dürfen nicht stillen und nicht schwanger sein, zudem müssen Frauen im gebärfähigen Alter entsprechende Vorkehrungen zur Verhütung treffen</p> <p>72 Stunden vor Studienmedikation muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Frauen im gebärfähigem Alter, die keine akzeptablen Verhütungsmittel nehmen können oder möchten, Schwangere, Stillende</p> <p>Schlecht kontrollierte Diabetes mellitus Typ-2</p> <p>Gewichtsreduktion $>10\%$ die letzten 3 Monate vor Screening</p> <p>Vorerkrankungen an diabetischer Ketoazidose, hypoglykämisches nichtketotisches Koma, Her-Kreislaferkrankung, Hämoglobinopathie</p> <p>Gleichzeitige DPP4 Therapie oder andere Medikation, die in der Saxagliptinbroschüre aufgelistet ist</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit (10 Länder), 72 Zentren (9 Kanada, 2 Frankreich, 6 Ungarn, 7 Indien, 10 Mexiko, 7 Polen, 8 Russland, 5 Südafrika, 5 England, 13 USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>4 Wochen Lead-in Phase:</p> <p>Diät+ Übungsprogramm + offene Gabe von Insulin und Metformin (gleiche Dosisaufnahme wie vor Studienbeginn)</p> <p>24 Wochen:</p> <p>Weiterführung der offene Insulin+Metformingabe, zusätzlich Saxagliptin 5mg oder Placebo</p> <p>Keine andere Insulintypgabe möglich, Insulindosisänderung als Notfallmedikation</p> <p>52 Wochen:</p> <p>Weiterführung der Studienmedikation, aber Dosisanpassung und Änderung des Insulintyp möglich</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	<p><u>24 Wochen:</u></p> <p>Primäres Ziel: Blutzuckerkontrolle und HbA1c-Veränderung durch Saxagliptin+Insulin gegen Insulin+Placebo</p> <p>Sekundäre Ziele:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<p>Veränderung des AUCs des postprandialen Glukosewertes bis Woche 24 von 0 bis 120 min. und des PPGs als Antwort auf einen Glukosestoffwechselltest mittels standardisierten Mahlzeiten</p> <p>Veränderung des FPG bis zur 24 Woche</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c <7,0%</p> <p>Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur 24 Woche</p> <p>Weitere Ziele:</p> <p>Veränderung des AUCs des postprandialen C-Peptid- und Glukagonwertes bis Woche 24 von 0 bis 120 min. und des PPGs als Antwort auf einen Glukosestoffwechselltest mittels standardisierten Mahlzeiten</p> <p>Veränderung der nüchtern C-Peptide und Glukagon</p> <p>Veränderung von Glukogan, C-Peptid und Glukosekonzentration nach 0, 30, 60, 120 und 180 min nach dem Essen</p> <p>Veränderung BMI und Gewicht</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen Notfallmedikation erhalten oder die Studie abgebrochen haben, aufgrund unzureichenden Blutzuckerkontrolle oder steigendem Insulinbedarf</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen glykämischen Response erreichen, definiert als HbA1creduktion um 0,5%</p> <p><u>52 Wochen:</u></p> <p>Effekt der Saxagliptin+Insulin gegen Insulin+Placebo mittels BMI, Gewicht, mittlere Tagesdosis an Insulin und Blutzuckerkontrolle</p> <p>Sicherheit</p> <p>Erhebung:</p> <p>Laborparameter</p> <p>Tagebuchführung</p> <p>Vitalwerte</p> <p>Körperliche Untersuchung</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	90% Power, mittlere Veränderung des HbA1c bis 24 Woche von 0,35%, Standardfehler von 1%, 10% Studienabbrecher
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach Patienteninformation und unterschriebener Einwilligungserklärung.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung mit Blockgröße von 3
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 zur Studienmedikation wird durch das interactive voice response system (IVRS) durchgeführt (unabhängig und zentral) Randomisierungsliste blieb im IVRS
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?	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren Kit-Nummern zur Verfügung. Zentren rufen bei Eintritt in Einführungsphase direkt beim Interactive Web Response System (IWRS) an. IWRS führt Zuteilung durch.
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?	a)verblindet b)verblindet c)verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Design der Darreichungsform, verblindete Verpackung mit Abreisetikett zur Endblindung in Notfällen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> Lead-in Analyse Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Placebo lead-in Medikation eingenommen haben Randomisierte Analyse Set: Alle Patienten mit Randomisierungscode, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und ein post-Ausgangswertwert gemessen wurde Auswertbares Analyse Set: Teilpopulation des randomisierten Analyse Sets, die keine Protokollverletzungen aufweisen, welche den primären Endpunkt signifikant beeinflussen Behandelte Analyse Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der doppel-blinden Studienmedikation während der Kurzzeitphase eingenommen haben <u>Methodik:</u> Test auf Überlegenheit der HbA1c-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung gegenüber den Behandlungsgruppen von 0,35% nach 24 Wochen ANCOVA- Modell mit Behandlungsgruppe als Effekt und Anfangswert als Kovariable für die Analyse der stetigen Endpunkte Statistische Tests mit Einhaltung des globalen 5% Signifikanzniveaus Signifikanz oder nicht Signifikanz des Primären Endpunktest bestimmt Test für sekundäre Endpunkte
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse: Metformineinnahme, Anfangswert HbA1c, Diabetesdauer, Rasse, Geschlecht, Alter, BMI, geografische Region
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 16)
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) 304 vs. 153 b) 304 vs. 151 c) 304 vs. 151
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	2 Patienten wurden fälschlicherweise nicht mit in das Patientenkollektive derer, die die 24 Wochen abgeschlossen haben, gezählt, obwohl sie in die Langzeitphase übergegangen sind, da die Daten schon freigegeben waren, wurden diese nicht mit in die Analyse eingebunden Siehe Flow-Chart (Abbildung 16)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	13.11.2008 – 28.04.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

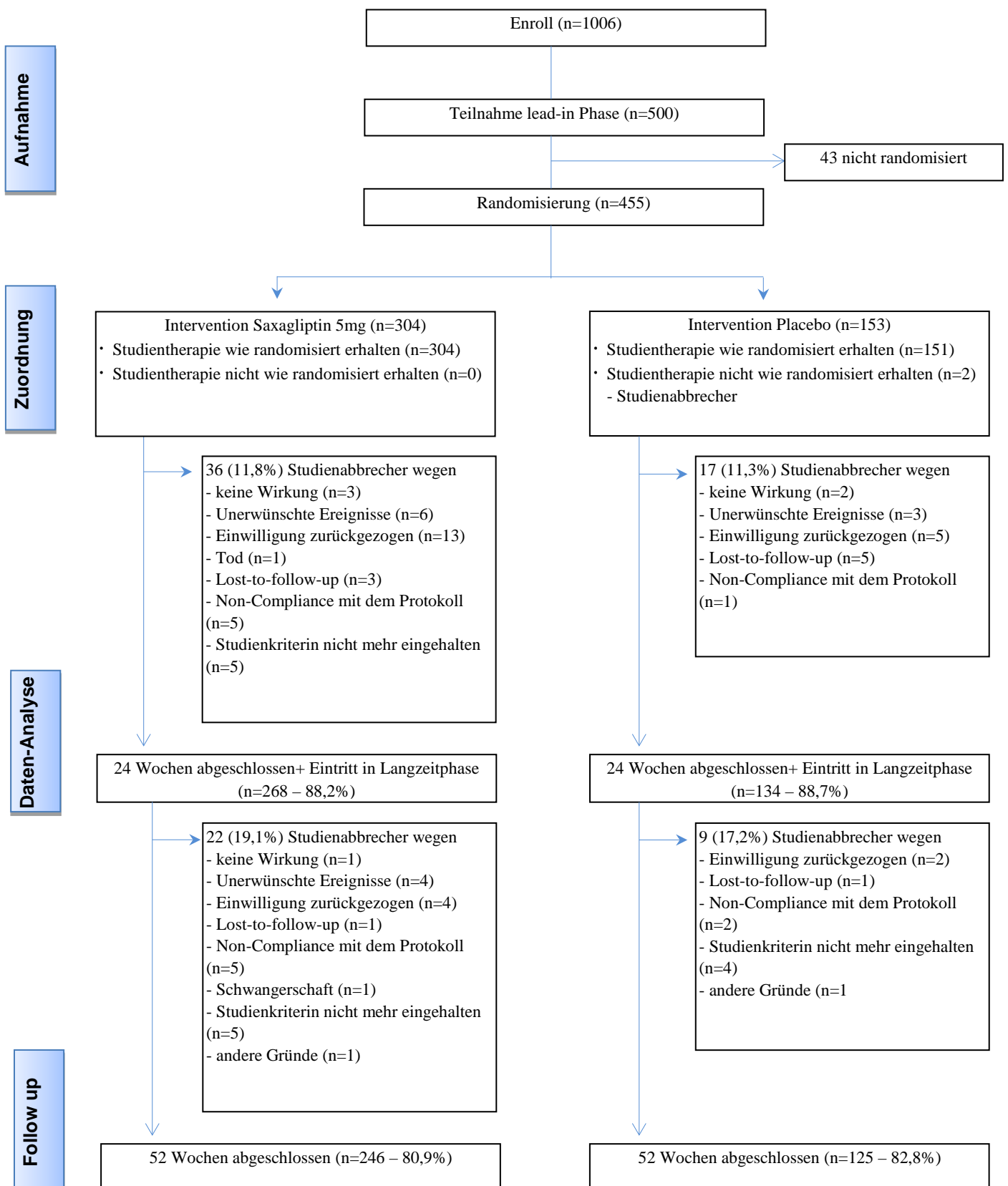


Abbildung 16: Flussdiagramm Studiendesign und – methodik für die Studie von CV18157

Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Saxagliptin 2,5 mg+OAD ±Insulin gegen Insulin+OAD+Placebo bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und Nierenschädigung (moderat- CrCl \geq 30 bis <50 mL/min., schwer- CrCl<30 mL/min. ohne Dialyse und Endstadium- von Hämodialyse abhängig) und HbA1c \geq 7% und \leq 11% <u>12 Wochen:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes Veränderung des nüchtern Blutzuckerwertes Sicherheit+ Verträglichkeit durch Anzahl unerwünschter Ereignisse, Laborparameter wie CrCl, Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) eGFR und Urinalbumin, Elektrokardiogramm (EKG), Vitalzeichen, Körpergewicht, physikalische Untersuchungen, SCr oder Progression bis zum Endstadium der Nierenschädigung Charakterisierung der Pharmakokinetik von Saxagliptin und deren Metabolismus <u>52 Wochen:</u> Sicherheit+ Verträglichkeit durch Anzahl unerwünschter Ereignisse, Laborparameter wie CrCl, eGFR und Urinalbumin, EKG, Vitalzeichen, Körpergewicht, physikalische Untersuchungen, SCr oder Progression bis zum Endstadium der Nierenschädigung Veränderung HbA1c und nüchtern Blutzucker bei Insulin+OAD+Saxagliptin gegenüber Insulin+OAD+Placebo Veränderung der OADs und Insulin-Dosis als Hintergrundmedikation
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, parallel, doppel-blind, placebo-kontrolliert, multizentrisch, 1:1 Randomisierung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Patienteninformation und Einwilligungserklärung Diabetes mellitus Typ-2 Diagnose Männer und Frauen \geq 18 Jahre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>CrCl<50 mL/min. die letzten drei Monate</p> <p>Frauen dürfen nicht stillen und nicht schwanger sein, zudem müssen Frauen im gebärfähigen Alter entsprechende Vorkehrungen zur Verhütung treffen</p> <p>Männer dürfen während der Studie nicht Vater werden</p> <p>72 Stunden vor Studienmedikation muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen</p> <p>HbA1c\geq7% und \leq11%</p> <p>C-Peptid-level\geq0,33 nmol/l</p> <p>Geschätzter CrCl<50 mL/min.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Schwangere und Stillende</p> <p>Anfang einer Insulintherapie oder nicht stabile Insulingabe die letzten 4 Wochen</p> <p>Nicht stabile OAD-Therapie die letzten 4 Wochen</p> <p>Frühere oder derzeitige Einnahme von DPP-4 Inhibitoren und/ oder GLP-1 nachahmende Medikamente</p> <p>Metformineinnahme die letzten 4 Wochen</p> <p>Nicht stabile Thiazolidindione-Therapie</p> <p>Systematische Therapie mit oralen Prednisolone>10 mg/Tag oder vergleichbare Dosis an systematischen Glucocorticoide</p> <p>Therapie gegen Human Immunodeficiency Virus</p> <p>Nebenmedikation wie in der Informationsbroschüre für Saxagliptin</p> <p>Herzinsuffizienz oder linke ventrikuläre Ejektionsfraktion</p> <p>Herz-Kreislauf-Erkrankung</p> <p>Diabetes mellitus Typ1, Diabetische Ketoazidose oder hyperosmolarisches nichtketotisches Koma</p> <p>Mind. 2 schwere Hypoglykämien</p> <p>Erkrankung an Hämoglobinopathie</p> <p>Erhalt einer Erythrozyten-Transfusion die letzten 12 Wochen</p> <p>Blut-, Plasma oder Blutblättchenspende die letzten 3 Monate</p> <p>Alkohol- oder Drogenmissbrauch die letzten 12 Monate</p> <p>Mit in der Planung oder Verwaltung der Studie involviert</p> <p>Teilnahme an einer anderen Studie die letzten 90 Tage</p> <p>Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten oder während den nächsten drei Monaten wahrscheinlich erhalten werden Patienten, die wahrscheinlich eine Nierentransplantation die nächsten 3 Monate erhalten werden Aktive Lebererkrankung oder abnormale Leberfunktion Kreatinkinase ≥ 3 x Upper limit of normal Anämie Irgendeine klinisch relevante Abnormalität, die bei der physischen Untersuchung festgestellt wird
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	69 Zentren in 13 Ländern (6 Weißrussland, 6 Kroatien, 4 Tschechische Republik, 1 Estland, 3 Deutschland, 4 Ungarn, 2 Lettland, 6 Litauen, 10 Polen, 7 Rumänien, 4 Russland, 9 Ukraine, 7 USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	2 Wochen Run-in: Diäteinhalten und „lifestyle“-Programm wie bei klinischer Routine, Plasmaglukosewert und Hypoglykämien alle 2 Tage in Tagebuch eintragen 12 Wochen: Saxagliptin 2,5mg+OAD \pm Insulin vs. Insulin+OAD+Placebo Hintergrund OAD und Insulin-Therapie wird beibehalten, Anpassung nur falls eine Hypoglykämie droht 52 Wochen: Saxagliptin 2,5mg+OAD \pm Insulin vs. Insulin+OAD+Placebo begleitende Antidiabetika-Medikation kann zusätzlich gestartet werden, Anpassung nun auch bei unzureichender Blutzuckerkontrolle möglich
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	Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Saxagliptin 2,5 mg + OAD \pm Insulin gegen Insulin+OAD+Placebo bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und Nierenschädigung (moderat- $\text{CrCl} \geq 30$ bis < 50 mL/min., schwer- $\text{CrCl} < 30$ mL/min. ohne Dialyse und Endstation- von Hämodialyse abhängig) und $\text{HbA1c} \geq 7\%$ und $\leq 11\%$ <u>12 Wochen:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes Veränderung des nüchtern Blutzuckerwertes Sicherheit+ Verträglichkeit durch Anzahl unerwünschter Ereignisse, Laborparameter wie CrCl, eGFR und Urinalbumin, EKG,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vitalzeichen, Körpergewicht, physikalische Untersuchungen, SCr oder Progression bis zum Endstadium der Nierenschädigung Charakterisierung der Pharmakokinetik von Saxagliptin und deren Metabolismus <u>52 Wochen:</u> Sicherheit+Verträglichkeit durch Anzahl unerwünschter Ereignisse, Laborparameter wie CrCl, eGFR und Urinalbumin, EKG, Vitalzeichen, Körpergewicht, physikalische Untersuchungen, SCr oder Progression bis zum Endstadium der Nierenschädigung Veränderung HbA1qc und nüchtern Blutzucker bei Insulin+OAD+Saxagliptin gegenüber Insulin+OAD+Placebo Veränderung der OADs und Insulin-Dosis als Hintergrundmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	80% Power um einen 0,45% Unterschied der Veränderung des HbA1c-Wertes zwischen den Gruppen zu entdecken, 1% SD, 5% Signifikanzniveau, 5% Studienabbrucher, Annahme einer Veränderung des HbA1c-Wertes in der Placebo-Gruppe zwischen 0,4 und 0,5%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach Patienteninformation und der unterschriebenen Einwilligungserklärung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Stratifizierung nach Nierenschädigung (moderat, schwer, Endstadium)
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 zur Studienmedikation wird durch das interactive voice response system (IVRS) durchgeführt (unabhängig und zentral).
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?	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren Kit-Nummern zur Verfügung Zentren rufen bei Eintritt in Einführungsphase direkt beim IWRS an. IWRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a)verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b)verblindet c)verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Design der Darreichungsform, verblindet
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse Sets:</u></p> <p>Lead-in Analyse Set Alle Patienten, die in der lead-in Phase teilnehmen (E-Code erhalten) und mindestens eine Placebo-Dosis erhalten haben</p> <p>Randomisiertes Analyse Set Alle Patienten, die einen Randomisierungscode und mindestens eine Dosis der doppelblinden Medikation erhalten haben</p> <p>Volles Analyse Set Ist eine Teilpopulation des randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und mindestens einen nicht-fehlenden Ausgangswert und post-Ausgangswert zur Bewertung der Wirksamkeit haben.</p> <p>Per Protokoll Analyse Set Teilpopulation des vollen Analyse-Sets; Patienten die, die 52-Wochen randomisierte Behandlungsperiode abgeschlossen, einen Ausgangswert und Woche 52 Wert für HbA1c und keine signifikanten Protokollabweichungen haben.</p> <p>Sicherheits-Analyse-Set Teilpopulation des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten.</p> <p><u>Methoden:</u></p> <p>Überlegenheitsvergleich Veränderung des HbA1c Ausgangswertwertes bis 12 und 52 Wochen über ein ANCOVA- Modell mit Behandlungsgruppe als Effekt und Anfangswert als Kovariable über das volle Analyse Set und LOCF</p> <p>Punktschätzer und 95% KI für Veränderung der Wert und Gruppenunterschiede</p> <p>Interaktionstest zum jeweiligen Niveau von 0,1</p> <p>Sensitivitätsanalysen für die Robustheit der primären Endpunkte</p> <p>Veränderung HbA1c über Observed Values und LOCF</p> <p>Zweiseitiger exakter Fischer-Test als</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unabhängigkeitstest der Ergebnisse (Differenzen, Unterschiede, Anzahl in den Gruppen) Tests in der Subgruppenanalysen wurden nicht adjustiert Keine statistischen Tests für das Auftreten unerwünschter Ereignisse durch zu geringe Power und steigender gesamt Typ I Fehlerrate
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Tests in der Subgruppenanalysen wurden nicht adjustiert
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 17))
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) 86 vs. 85 b) 85 vs. 85 c) 81 vs. 83
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 17)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	22.01.2008 – 09.03.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

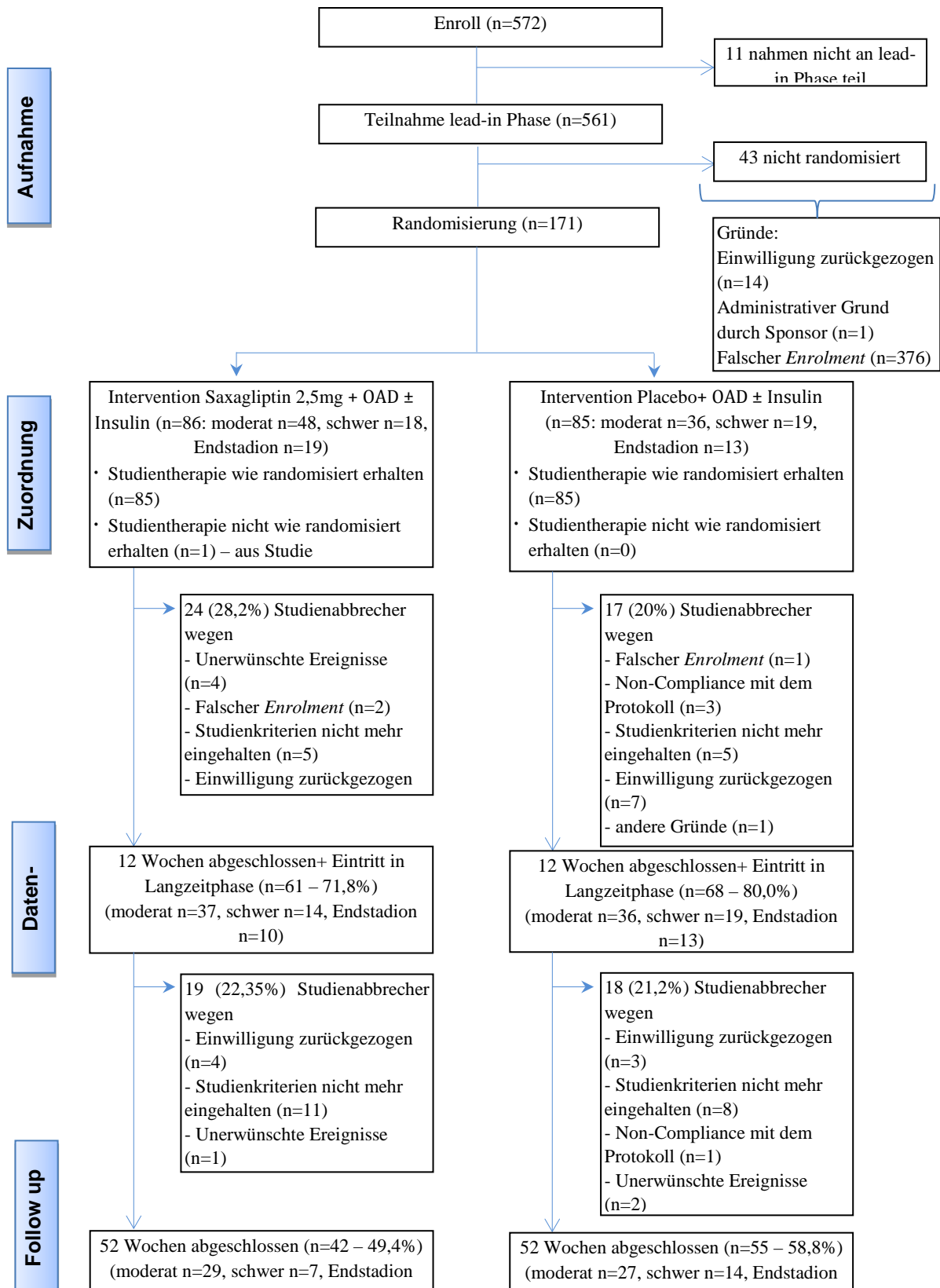


Abbildung 17: Flussdiagramm Studiendesign und – methodik für die Studie D1680C00007

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Vilsboll 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel war es, die Wirksamkeit und Sicherheit des hochselektiven Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors Sitagliptin zu bewerten. Sitagliptin wurde als Zusatztherapie zu Insulin allein oder in Kombination mit Metformin in Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verabreicht.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Parallelstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Patienteninformation und Einwilligungserklärung</p> <p>Männer und Frauen im Alter von mindestens 21 Jahren mit Typ-2-Diabetes und einem Body-Mass-Index (BMI) >20 kg/m² und <43 kg/m², therapiert mit Insulin allein (≥15 IE/Tag; lang oder mittellang wirkendes oder vorgemischtes Insulin) oder in Kombination mit Metformin (mindestens 1500 mg/Tag) bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c 7,5 – 11% bei der Eingangsuntersuchung)</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten mit Typ-1-Diabetes, Nüchtern-Plasma-Glukose (FPG) <130 mg/dL, nicht stabile Herzerkrankung (einschließlich neuer oder sich verschlimmernden Anzeichen oder Symptomen einer koronaren Herzerkrankung innerhalb der ersten drei Monate nach Studieneintritt oder in einem der folgenden sechs Monaten nach Studieneintritt: akutes koronares Syndrom, Schlaganfall oder ischämisches Ereignis; Intervention der koronaren Herzerkrankung, oder New York Heart Association Klasse 2 bis 4 kongestive Herzinsuffizienz), signifikante renale Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance <50 mL/min), erhöhte Werte (> als zweifach der Obergrenze des Normalwerts) der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST), oder erhöhte Triglyzerid-Werte (>600 mg/dL).</p> <p>Patienten, die mit einem oralen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Antidiabetikum (ausgeschlossen Metformin) behandelt wurden oder mit Exenatid innerhalb der Wochen 8-12 des Studieneintritts.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit an 100 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Patienten erhielten während der Studie eine Bewegungsberatung und eine Diät zur Gewichtserhaltung, die mit den Empfehlungen der American Diabetes Association übereinstimmen. Geeignete Patienten führten ihre momentane Insulin±Metformin-Behandlung fort und durchliefen eine zweiwöchige, einfachblinde, Placebo Einlaufphase. Nach diesen zwei Wochen wurden die Ausgangswerte erhoben und eine computergesteuerte Randomisierung durchgeführt (1:1): Sitagliptin (100 mg einmal täglich) oder Placebo für 24 Wochen. Die Insulin- und Metformin-Dosen wurden während der 24 Wochen stabil gehalten, außer wenn die Insulindosis wegen Auftreten oder Vorbeugen von Hypoglykämien verringert werden musste.
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	Wirksamkeit: <u>Primäres Zielkriterium:</u> Die Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Ausgangswert und Woche 24. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> FPG 2h-postprandialer Glukosewert (PPG) Anteil der Patienten mit HbA1c <7% oder <6,5% in Woche 24. Weitere Endpunkte: 1,5-Anhydroglucitol β-Zell-Funktion (C-Peptid modellbasierte Analyse) Nüchternlipide (Gesamtcholesterin, high-density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C), low-density Lipoprotein Cholesterin, non-HDL-C, Triglyzeride) Glukosestoffwechselltest mittels standardisierter Mahlzeit in Woche 0 und Woche 24. Sicherheit: unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	Anzahl der randomisierten Patienten: Sitagliptin: n=322 Placebo: n=319

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Begrenzung: Anteil der randomisierten Patienten, die mit Insulin+Metformin therapiert waren: 75% Anteil der randomisierten Patienten, die mit einem vorgemischtem Insulin therapiert waren: 25%
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht berichtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	computergesteuerte Randomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht berichtet.
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	Nicht berichtet.
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?	Nicht berichtet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Autoren beschreiben die Studie als doppelblind, berichten aber nicht explizit wer verblindet war oder wie die Verblindung durchgeführt wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Aussehen von Saxagliptin und Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalyse wurde mit allen randomisierten Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens ein Ausgangsmesswert und ein Messwert danach vorlagen. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde für kontinuierliche Parameter zur Wirksamkeit (Veränderungen von Ausgangswert bis Woche 24) ein Modell der Kovarianzanalyse (ANCOVA) benutzt. Mittels ANCOVA wurden least squares (LS) Mittelwertsänderungen (oder prozentuale Änderungen) zwischen Ausgangswerten und Woche 24 berechnet. Fehlende Werte wurden mittels der last-observation-carried-forward Methode berechnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für den Anteil der Patienten, die die HbA1c-Zielwerte in Woche 24 erreichten, wurde ein logistisches Regressionsmodell benutzt, welches für die HbA1c-Ausgangswerte, das Metformin-Stratum und das Insulin-Stratum adjustiert wurde.</p> <p>Mittels Kaplan-Meier Schätzer und dem log-Rank Test wurde eine Zeit-bis zur-glykämischen Rettungstherapie-Analyse (time-to-glycaemic rescue analysis) durchgeführt.</p> <p>Für die Analysen zur Sicherheit wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studiendosis erhielten, miteinbezogen. Für die Inzidenz der hypoglykämischen Ereignisse wurde der Unterschied zwischen den Behandlungen mit dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test getestet, mit der Interaktion zwischen dem Metformin-Stratum und dem Insulin-Stratum als CMH Stratifizierungsgrößen. Die Anzahl der hypoglykämischen Episoden (gleichlaufende kapilläre Glukosewerte aus der Fingerbeere) wurde wie folgt geordnet: <70 mg/dL, <60 mg/dL, <50 mg/dL.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zum Vergleich von Behandlungseffekten innerhalb von vordefinierten Subgruppen wurde ein ANCOVA Modell benutzt, welches die Behandlung, Metformin-Stratum, Insulin-Stratum, Ausgangswert und Interaktion der Behandlung nach Subgruppen benutzte. Vordefinierte Subanalysen für die Veränderungen des HbA1c-Wertes wurden innerhalb folgender Subgruppen durchgeführt: Alter, Geschlecht, Rasse, Ethnizität, BMI-Ausgangswert, HbA1c-Ausgangswert und Dauer des Diabetes.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 18)
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) 322 vs. 319 (Sitagliptin vs. Placebo) b) nicht beschrieben c) 281 vs. 283 (Sitagliptin vs. Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 18)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Die Patienten wurden über 24 Wochen beobachtet, mit Untersuchung (Parameter:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	HbA1c, FPG) nach Randomisierung in Woche 0,6,12,18,24. Start: Dezember 2006 Ende: Oktober 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

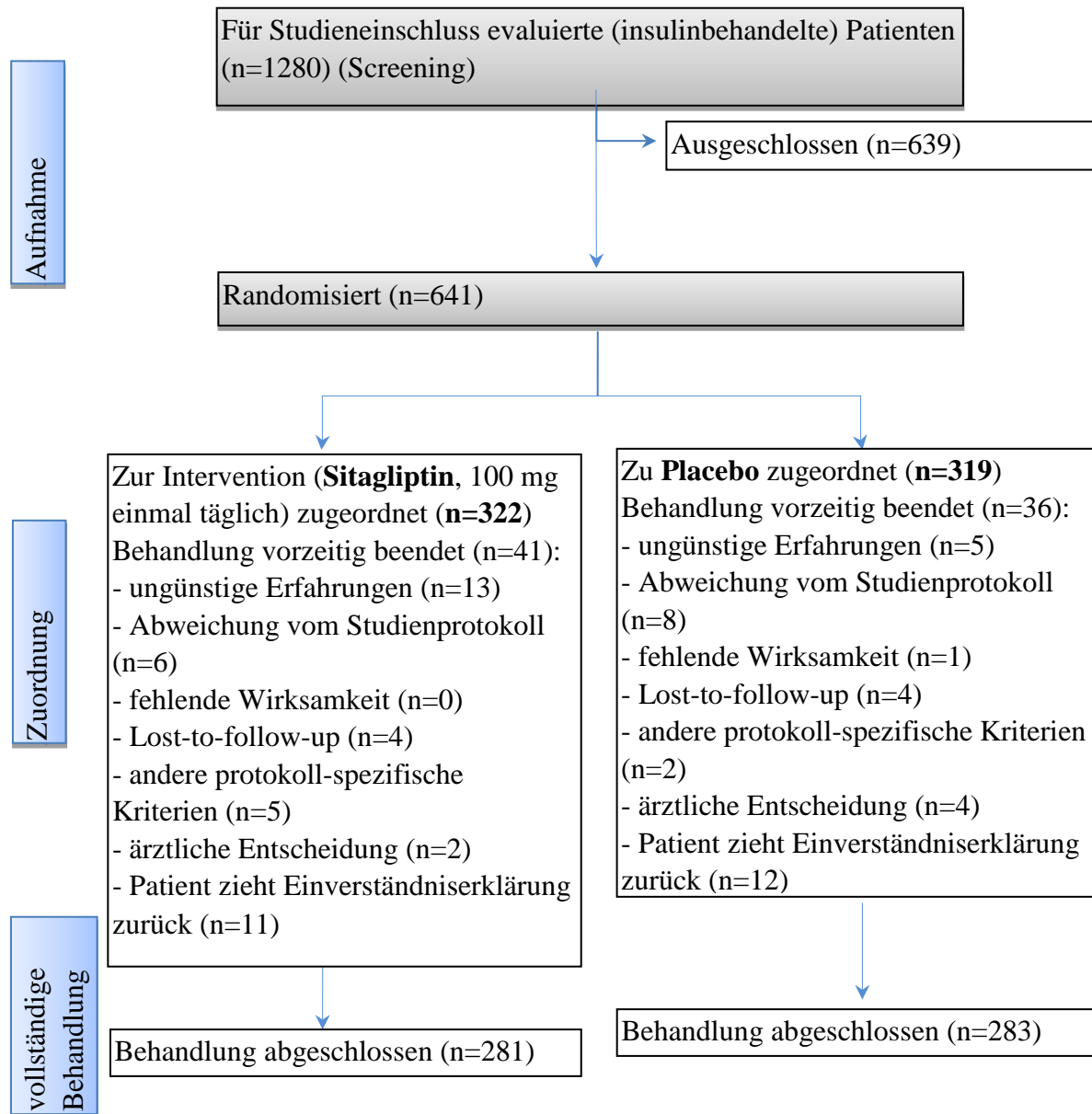


Abbildung 18: Flussdiagramm Studiendesign und – methodik für die Studie von Vilsboll 2010

Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Fonseca 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vildagliptin (50 mg 2mal täglich) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine Veränderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Patienteninformation und Einwilligungserklärung</p> <p>Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Diabetes durch Insulin-Monotherapie unzureichend kontrolliert wird</p> <p>Typ-2-Diabetes-Diagnose basiert auf der Diagnose des Prüfarztes oder der Krankengeschichte des Patienten</p> <p>Patienten mussten in den letzten 3 Monaten nur injizierbares Insulin erhalten haben, mit einer Dosis von mindestens 30 U/Tag für ein Minimum von vier Wochen vor Studienbeginn</p> <p>Männer und Frauen ≥ 18 und ≤ 80</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen medizinisch anerkannte Verhütungsmethoden verwenden</p> <p>HbA1C 7,5-11,0%</p> <p>FPG < 15 mmol/l</p> <p>BMI 22-45 kg/m²</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten mit Typ-1-Diabetes, Diabetes aufgrund einer Pankreasverletzung, sekundären Formen von Diabetes (z. B. Cushing Syndrom oder Akromegalie)</p> <p>akute metabolische diabetische Komplikationen in den letzten 6 Monaten</p> <p>schwere Herzerkrankungen</p> <p>klinische signifikante Herzerkrankung</p> <p>Alanin-Transaminase oder Aspartat-Transaminase > 3fach über dem oberen Normalwert</p> <p>direktes Bilirubin $> 1,3$fach über dem oberen Normalwert</p> <p>Serum-Kreatinin > 220 μmol/L</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nüchtern-Triacylglycerol >7,9 mmol/L
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie durchgeführt in 68 Zentren in 4 Ländern: USA (49 Zentren), Deutschland (10 Zentren), Finnland (5 Zentren), Spanien (4 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vildagliptin zweimal am Tag 50 mg zusätzlich zur Insulin-Behandlung versus Placebo zusätzlich zur Insulin-Behandlung Anpassung der Insulin-Dosierung während der Studie war erlaubt, aber die Patienten wurden gebeten, denselben Insulin-Typ zu verwenden und, wenn möglich, das tägliche Insulin-Regime beizubehalten. Die Prüfarzte durften die Insulindosierung der Patienten nach eigenem klinischem Ermessen im Fall von schweren und wiederholt auftretenden hypoglykämischen Episoden senken. Wenn klinischen notwendig, war eine Erhöhung der Dosierung erlaubt, aber es wurde empfohlen, innerhalb von 25% der Ausgangswert-Insulin-Dosierung zu bleiben.
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	Wirksamkeit: <u>Primäres Zielkriterium:</u> Die Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Ausgangswert und Woche 24. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> FPG Mittelwert der täglichen Insulindosis Mittelwert der täglichen Anzahl an Insulininjektionen Nüchtern-Lipidparameter (Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL, berechnetes Low Density Lipoprotein, very Low Density Lipoprotein und non-HDL-Cholesterin) Körpergewicht Sicherheit: unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Veränderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	Anzahl der randomisierten Patienten: Vildagliptin: n=144 Placebo: n=152
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht berichtet
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vorzeitiger Studienabbruch: FPG >15 mmol/L, bestätigt durch wiederholte Messungen oder Verschlechterung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hyperglykämie (z. B. Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust), in Abwesenheit einer zwischenzeitlichen Erkrankung oder anderen Ereignissen, die eine Verschlechterung der Glukosekontrolle verursachen Abbruch wegen unzureichendem therapeutischen Effekt nach Einschätzung des Prüfarztes
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht berichtet
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht berichtet
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	Nicht berichtet
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?	Nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Autoren beschreiben die Studie als doppelblind, berichten aber nicht explizit wer verblindet war oder wie die Verblindung durchgeführt wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht berichtet
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Veränderung des HbA _{1c} -Werts zwischen Ausgangswert und Woche 24. Für alle Wirksamkeitsvariablen wurden ANCOVA-Modelle benutzt mit Behandlung und vordefinierten gepoolten Studienzentren (pooled centre) als Klassifikationsvariablen und Ausgangswert als Kovariante. Für die Nüchtern-Lipide wurde als Einheit für die ANCOVA-Analyse der Prozentsatz der Veränderung zum Ausgangswert genommen. Die statistische Signifikanz wurde auf der Basis von zweiseitigen p-Werten aus dem ANCOVA-Modell bestimmt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Präspezifizierte Subanalysen wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten <65 und ≥ 65 Jahren zu untersuchen und die Wirksamkeit auf der Basis des initialen BMI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(< oder $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) festzustellen.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 19)
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	Vildagliptin 50 mg+Insulin vs. Insulin+Placebo a) 144 vs. 152 b) 144 vs. 152 erhielten eine Intervention, 114 vs. 124 schlossen die Behandlung ab c) 140 vs. 149
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow – Chart (Abbildung 19)
14	Aufnahme / Rekrutierung	Potentielle Teilnehmer erhielten in Woche -4 eine Untersuchung, bei der die Ein- und Ausschlusskriterien festgestellt wurden. Die Randomisierung erfolgte in Woche 0.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	05/2004-06/2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

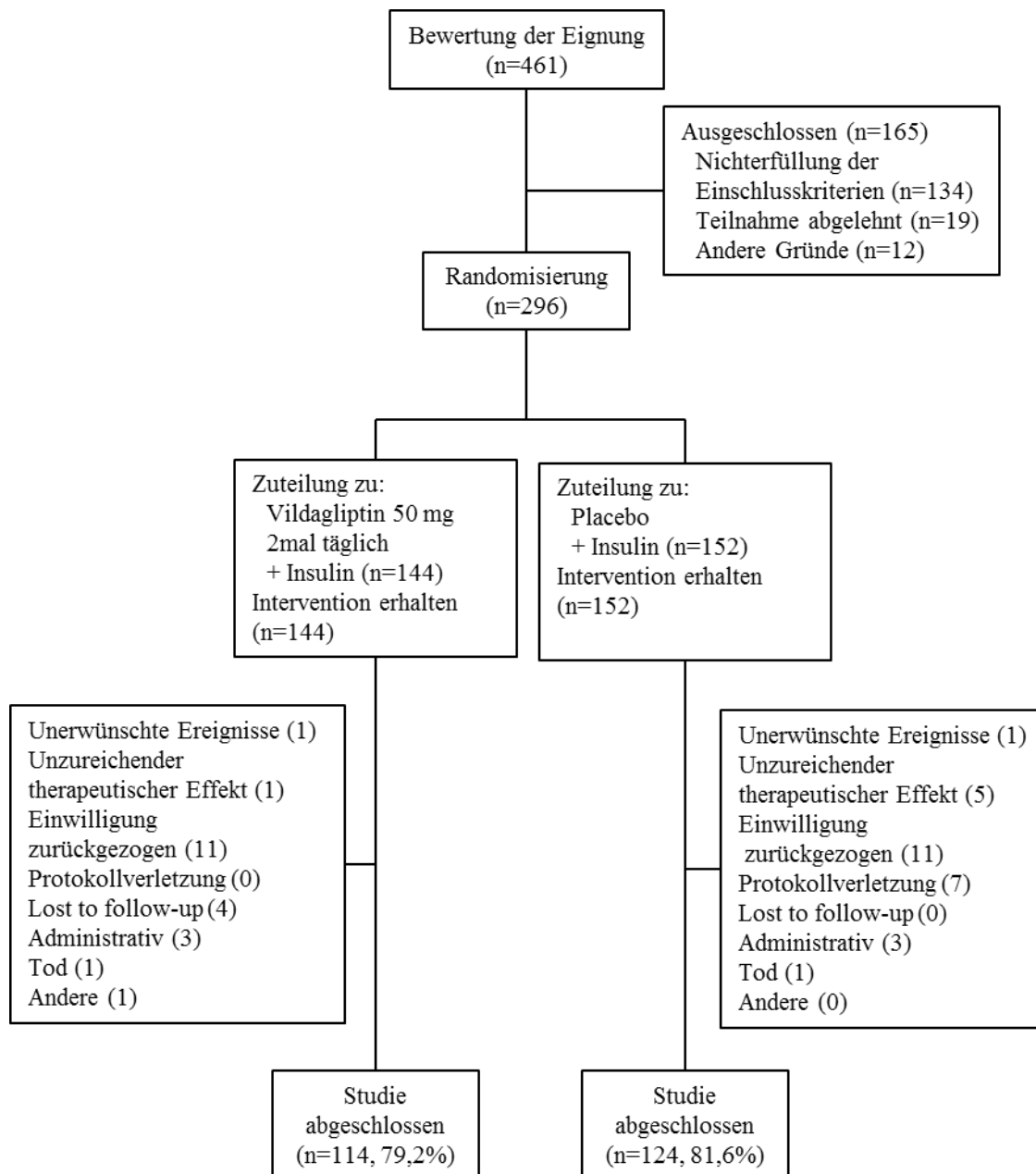


Abbildung 19: Flussdiagramm Studiendesign und – methodik für die Studie von Fonseca 2007

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 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00007

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: D1680C00007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht D1680C00007 (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010)	CSR_07

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR07)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder 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:

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 Ausgangswert-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:

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:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR07)

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 verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR07)

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 Ausgangswert; 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:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

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
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR07)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR07)

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-Ausgangswert 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung**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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR07)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der täglichen Insulindosis**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
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR07)

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-Ausgangswert 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR07)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiale Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR07)

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 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-Ausgangswert 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181057

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: CV181057

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht CV181057 (Bristol-Myers Squibb, 2011)	CSR_57

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR57)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Ausgangswert-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:

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 verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik
Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR57)

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:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR57)

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 Ausgangswert; 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:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

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
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR57)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR57)

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-Ausgangswert 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR57)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der täglichen Insulindosis**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
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR57)

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-Ausgangswert 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet. (CSR57)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiale Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR57)

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-Ausgangswert 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Fonseca 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: Fonseca 2007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (Fonseca et al., 2007)	Pub_Fonseca_2007

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (Pub_Fonseca_2007)

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 gibt keine weiteren Angaben zum Randomisierungsverfahren, vermutlich zentral; daher keine Abwertung der Gesamtbewertung der Studie.
(PubFonseca2007)

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Ausgangswert-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Angaben in der Publikation zur Studie (doppelblind) (PubFonseca2007)

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:

Laut Angaben in der Publikation zur Studie (doppelblind) (PubFonseca2007)

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 Ausgangswert; 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.

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

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 liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubFonseca2007)

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:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige, endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet (PubFonseca2007)

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 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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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 liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubFonseca2007)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Alle Angaben zu Hypoglykämien wurden verblindet ermittelt (PubFonseca2007)

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-Ausgangswert 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

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

Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubFonseca2007)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet (PubFonseca2007)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubFonseca2007)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der täglichen Insulindosis

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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet (PubFonseca2007)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in

begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubFonseca2007)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Alle Angaben zu unerwünschten Ereignissen wurden verblindet ermittelt
(PubFonseca2007)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubFonseca2007)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Vilsboll 2010

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Studie: Vilsboll 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (Vilsboll et al., 2010)	Pub_Vilsboll_2010

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (Pub_Vilsboll_2010)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Ausgangswert-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Angaben in der Publikation zur Studie (doppelblind) (PubVilsboll2010)

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:

Laut Angaben in der Publikation zur Studie (doppelblind) (PubVilsboll2010)

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 Ausgangswert; 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 liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubVilsboll2010)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet (PubVilsboll2010)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubVilsboll2010)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Alle Angaben zu Hypoglykämien wurden verblindet ermittelt (PubVilsboll2010)

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 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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubVilsboll2010)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet (PubVilsboll2010)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.

Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.
(PubVilsboll2010)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der täglichen Insulindosis

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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgten verblindet (PubVilsboll2010)

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 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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubVilsboll2010)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Alle Angaben zu unerwünschten Ereignissen wurden verblindet ermittelt
(PubVilsboll2010)

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-Ausgangswert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (PubVilsboll2010)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
