

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup> 2,5 / 5 mg Filmtabletten)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und  
AstraZeneca GmbH

### **Modul 4 D**

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei  
erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-  
Diabetes mellitus in Add-on-Kombination mit  
Metformin und einem Sulfonylharnstoff*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	55
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT.....	62
4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	62
4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT.....	66
4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT.....	69
4.3.1.3.1.4 Gewichtsveränderung – RCT.....	72

4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	76
4.3.1.3.1.6	Kardiale Ereignisse – RCT .....	78
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	80
4.3.1.3.2.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	82
4.3.1.3.2.2	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	83
4.3.1.3.2.3	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	84
4.3.1.3.2.4	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	85
4.3.1.3.2.5	Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	86
4.3.1.3.2.6	Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	87
4.3.1.3.2.7	Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	88
4.3.1.3.2.8	Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	88
4.3.1.3.2.9	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	89
4.3.1.3.2.10	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT .....	90
4.3.1.3.2.11	Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT.....	91
4.3.1.3.2.12	Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT .....	91
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	93
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	93
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	93
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	94
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	95
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	98
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten .....	100
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	101
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	101
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	113
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	115
4.3.2.1.3.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	116
4.3.2.1.3.2	Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	126
4.3.2.1.3.3	Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	134
4.3.2.1.3.4	Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT .....	135
4.3.2.1.3.5	Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	143
4.3.2.1.3.6	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	152
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	153
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	153

4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	153
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	154
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	154
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	155
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	155
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	155
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	156
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	156
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	156
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	157
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	157
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	160
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	160
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	162
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	169
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	170
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	171
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	171
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	171
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	172
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	172
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	173
4.7	Referenzliste.....	174
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>177</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>193</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>	<b>201</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>	<b>204</b>
	<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>	<b>205</b>
	<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>	<b>208</b>
	<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>247</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .....	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit .....	26
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .....	32
Tabelle 4-4: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien .....	42
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) .....	63
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Hypoglykämien .....	67

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien.....	70
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben.....	71
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben.....	72
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	73
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	77
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse .....	79
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter .....	82
Tabelle 4-38: Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter .....	82
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht.....	83
Tabelle 4-40: Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht.....	83
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter .....	84

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter .....	84
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht .....	85
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht .....	85
Tabelle 4-45: 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.....	86
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter.....	86
Tabelle 4-47: 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 .....	87
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert <7%), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht .....	87
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter .....	88
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht.....	88
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter .....	89
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht.....	90
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter .....	91
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht.....	91
Tabelle 4-55: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche .....	94
Tabelle 4-56: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-57: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der alternativen Vergleichstherapie.....	99
Tabelle 4-58: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für direkte und indirekte Vergleiche .....	102
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche .....	105

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche .....	108
Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche .....	109
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche .....	110
Tabelle 4-64: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	115
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	115
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin oder Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) herangezogen wurden .....	117
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle HbA1c.....	118
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle HbA1c in RCT für indirekte Vergleiche .....	119
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche .....	125
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche .....	125
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin oder Metformin+Insulin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) herangezogen wurden.....	126
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Hypoglykämien.....	127
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche .....	128
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche.....	130
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche .....	132
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche .....	133
Tabelle 4-79: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – indirekter Vergleich .....	134
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin oder Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) herangezogen wurden .....	135
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	136

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche .....	137
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekte Vergleiche .....	142
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekte Vergleiche .....	142
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin bzw. Metformin+Insulin oder Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) herangezogen wurden.....	143
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	145
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche .....	146
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse –indirekter Vergleich.....	151
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse –indirekter Vergleich .	152
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	154
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	154
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	155
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	156
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	170
Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	171
Tabelle 4-98: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 04. Februar 2013 .....	178
Tabelle 4-99: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 04. Februar 2013 .....	179
Tabelle 4-100: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1946 bis heute: am 04. Februar 2013.....	180
Tabelle 4-101: DIMDI Suchstrategie Embase 1946 bis heute: am 24. Januar 2013 .....	181
Tabelle 4-102: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 24. Januar 2013 .....	183
Tabelle 4-103: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 24. Januar 2013.....	184
Tabelle 4-104: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013 .....	186
Tabelle 4-105: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013 .....	189
Tabelle 4-106: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 04. Februar 2013.....	191
Tabelle 4-107: Im Volltext ausgeschlossene, nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel .....	201

Tabelle 4-108: Im Volltext ausgeschlossene, nicht relevante Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	202
Tabelle 4-109: Im Volltext ausgeschlossene, nicht relevante Publikationen für die alternative Vergleichstherapie.....	203
Tabelle 4-110 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-111 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00006.....	209
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calle-Pascual et al. 1995.....	220
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kvapil et al. 2006.....	224
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Malone et al. 2003.....	230
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hermansen et al. 2007..	235
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Owens et al. 2011.....	242
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00006.....	248
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calle-Pascual et al. 1995.....	269
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kvapil et al. 2006.....	288
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Malone et al. 2003.....	306
Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hermansen et al. 2007.....	324
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Owens et al. 2011.....	342

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	96
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie .....	98
Abbildung 4: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff auf den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c).....	123
Abbildung 5: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c).....	124
Abbildung 6: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) .....	131
Abbildung 7: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff auf den Endpunkt Gewichtsveränderung.....	140
Abbildung 8: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Gewichtsveränderung.....	141
Abbildung 9: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse.....	148
Abbildung 10: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff auf den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse .....	148
Abbildung 11: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse .....	149
Abbildung 12: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	149
Abbildung 13: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	150

Abbildung 14: Patientenfluss in der Studie D1680L00006 .....	219
Abbildung 15: Patientenfluss in der Studie Calle-Pascual et al. 1995 .....	223
Abbildung 16: Patientenfluss in der Studie Kvapil et al. 2006 .....	229
Abbildung 17: Patientenfluss in der Studie Malone et al. 2003 .....	234
Abbildung 18: Patientenfluss in der Studie Hermansen et al. 2007 .....	241
Abbildung 19: Patientenfluss in der Studie Owens et al. 2011 .....	246

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation
AE	Adverse events
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanine aminotransferase
ANCOVA	Analysis of covariance
AST	Aspartate aminotransferase
BIAsp	biphasischen Insulin Aspart
BMDP	Biomedical Package
BMI	Body-Mass-Index
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	EuroQoL-5
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Fixed Effect Model
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Glucagon-Like-Peptide
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol
HOMA	Homeostasis model assessment
HR	Hazard ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate release

ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NIDDM	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NPL	Neutrales Protamin Lispro
NVL	Nationalen VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetika
OR	Odds Ratio
PPG	Postprandial Glucose
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Random Effect Model
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SDM	Standard Deviation of Mean
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TC	Total cholesterol
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organization
XR	Extended release

#### 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 D stellt den medizinischen Zusatznutzen von Saxagliptin in der Dreifachkombination mit den oralen Antidiabetika (OAD) Metformin und Sulfonylharnstoff (Anwendungsgebiet Add-on zu Metformin und Sulfonylharnstoff) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Humaninsulin+Metformin, sowie gegenüber der alternativen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff mit einem anderen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor, dar.

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 der Kombinationstherapie aus Metformin und einem Sulfonylharnstoffen nicht ausreichend kontrolliert sind, **bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist**, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin 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 der Kombinationstherapie aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert sind, **bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist**, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Metformin und Sulfonylharnstoff plus einem anderen DPP-4-Inhibitor) nachweisbar?

Der Bewertung des Zusatznutzens vorangestellt ist die Darstellung des medizinischen Nutzens von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte. Saxagliptin wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten patientenrelevanten Endpunkte bestätigt.

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
- 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 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 (glykiertes Hämoglobin)-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt, welcher post-hoc erhoben wurde, 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 und 4.3.2.1.1).

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

Der Nachweis des **medizinischen Nutzens** von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo basiert auf einer doppelblinden RCT von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca (BMS/AZ) (Studie D1680L00006). Für den Zusatznutzen liegen im Anwendungsgebiet Add-on zu Metformin und Sulfonylharnstoff

keine Studien vor, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (bzw. alternativen Vergleichstherapie) ermöglichen. Deshalb wurden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Saxagliptin indirekte Vergleiche herangezogen.

Zur Identifizierung adäquater Evidenz für die ausgewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie, falls für die Kombination Metformin+Insulin nicht ausreichend Evidenz identifiziert werden kann sowie der alternativen Vergleichstherapie (Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) im Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin) wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche war es, RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. alternativen Vergleichstherapie zu identifizieren, bei denen die Kontrollgruppe mit Metformin+Sulfonylharnstoff behandelt wurde.

Sowohl zum zu bewertenden Arzneimittel als auch zur 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 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 Metformin und Sulfonylharnstoff sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff <sup>1</sup> 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 Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (5 mg/Tag)	
Vergleichstherapie	Metformin+Humaninsulin <sup>2</sup> bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor <sup>3</sup> (in zugelassener Dosierung, für die Bewertung des Zusatznutzens) oder	Andere Kombinations- oder Monotherapien

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
	Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo (für die Bewertung des Nutzens)	
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen <sup>4</sup>	<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; DPP-4-Inhibitor: Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

<sup>1</sup> Bei nicht ausreichender Evidenzlage konnten Studien mit Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, berücksichtigt werden.

<sup>2</sup> Bei nicht ausreichender Evidenzlage wurden Studien zu Metformin+Insulin (Humaninsulin und Insulinanaloga), sowie Humaninsulin-Monotherapie für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

<sup>3</sup> Sitagliptin, Vildagliptin oder Linagliptin

<sup>4</sup> Bei nicht ausreichender Evidenzlage können Studien mit einer Studiendauer von ≥16 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 medizinischen Nutzens wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da für die Fragestellung nur eine relevante RCT von BMS/AZ existiert. Die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und 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 (Random Effect Model; 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 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]). 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 wird, dass die Responseudefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wurde 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 erfolgte – im Falle einer Meta-Analyse – mit Hilfe eines Forest Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien sowie ein zusammenfassender Effektschätzer mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen wurden. Auch im Fall erheblicher Heterogenität werden grundsätzlich zusammenfassende Schätzer berechnet, die Interpretierbarkeit der Schätzer wurde allerdings kritisch diskutiert.

Als 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, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, 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 (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie) bzw. gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Metformin+Sulfonylharnstoff+anderer DPP-4-Inhibitor) 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 Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor über den Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff (+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  $\theta$  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**

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

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der berichteten Zielgrößen zum medizinischen Nutzen und dann im Anschluss die Ergebnisse zum Zusatznutzen dargestellt. Die in der folgenden Beschreibung des Nutzens und des Zusatznutzens betrachteten Ergebnisse beziehen sich primär auf die für Saxagliptin empfohlene Dosis von 5 mg, da die tägliche Dosis von 2,5 mg niereninsuffizienten Patienten vorbehalten ist und diese wiederum kein Metformin erhalten sollten.

Obwohl im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits bestätigt wurde, dass die Kombination von Saxagliptin mit Metformin und Sulfonylharnstoff bei der Behandlung von Typ-2-Diabetikern ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist, wurde vollständigshalber der medizinische Nutzen in diesem Dossier erneut, mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte, dargestellt.

#### ***Medizinischer Nutzen***

Die **Ergebnisse zum Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels Saxagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff basieren auf einer RCT der Phase III (D1680L00006). Da hier nur eine relevante RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse für Saxagliptin durchgeführt.

Für das **Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)**, konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin nach 24 Wochen eine mittlere placebokorrigierte Absenkung des HbA1c von 0,66% bewirkt (MWD [95%-KI]: -0,66 [-0,86;-0,47]).

Bei der Anzahl von Patienten mit mindestens einer patientenberichteten oder bestätigten **Hypoglykämie** gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zu der placebokontrollierten Gruppe.

Eine optimierte Blutzuckerkontrolle (und damit die HbA1c-Einstellung) wird von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) empfohlen (Zielvorgabe HbA1c <6,5%, sofern dies ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen erreicht werden kann). Der aktuelle Entwurf der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes empfiehlt einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele. Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar.

Für den Endpunkt Erreichen des HbA1c-Zielwerts <6,5% ohne Auftreten von Hypoglykämien ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 11,95 [1,52;93,99]). Auch den HbA1c-Zielwert von <7% ohne Auftreten von Hypoglykämien erreichten statistisch signifikant mehr Patienten in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 5,24 [2,20;12,47]).

Bezüglich der **Gewichtsveränderung** zeigte sich eine Gewichtszunahme in Höhe von 0,3 kg bei Patienten die mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin behandelt wurden, während die Patienten, die eine Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Behandlung erhielten, im Schnitt 0,41 kg abnahmen (MWD [95%-KI]: 0,71 kg [0,19;1,23]).

Für die Häufigkeit des Auftretens **unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch für die Anzahl der **kardialen Ereignisse** gab es keinen Unterschied im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Für keinen der betrachteten Endpunkte gab es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes durch die Faktoren Alter oder Geschlecht. Daher kann man von einem über alle Gruppen hinweg konstanten Behandlungseffekt ausgehen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Saxagliptin bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff alleine nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, sicher und wirksam ist. Die Kombination von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin senkt den Blutzucker effektiv ohne die Hypoglykämie-Rate signifikant zu erhöhen. Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen ist der Placebogruppe ähnlich.

### ***Medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Da keine Direktvergleiche vorliegen, basieren die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin-Monotherapie bzw. Metformin+Insulin. Die systematische Literaturrecherche identifizierte hierfür drei relevante Studien. Die Studie von Calle-Pascual 1995 erlaubt einen Vergleich mit Humaninsulin, während die Studien von Kvapil 2006 und Malone 2003 einen Vergleich mit einer Kombinationsbehandlung aus schnellwirkenden Insulinanaloga und Metformin erlauben. Wenn es möglich war, wurden die einzelnen Studien meta-analysiert und ein Gesamtschätzer berechnet.

### ***Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien***

Der indirekte Vergleich mit Insulin oder Metformin+Insulin ergab einen signifikanten Unterschied zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin hinsichtlich der Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c). Dies gilt sowohl für den Vergleich mit Insulin (MWD [95%-KI]: -0,56% [-0,93;-0,19]) als auch für den Vergleich mit Metformin+Insulin (MWD [95%-KI]: -0,58% [-0,77;-0,38]).

Dieses Ergebnis ist nicht auf die Intervention, sondern auf die unterschiedlichen Studiendesigns der eingeschlossenen Publikationen zurückzuführen. Während in der Saxagliptin-Studie die Vorbehandlung beibehalten wurde und somit Saxagliptin direkt mit Placebo verglichen wurde, wurde in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Umstellung auf eine duale orale Therapie (Addition von einem OAD) mit der Umstellung auf eine Insulin-Therapie ( $\pm$ Metformin) verglichen. Somit ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen bei den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer, als bei der Saxagliptin-Studie.

Der indirekte Vergleich der patientenberichteten Hypoglykämien ergab weder gegen Insulin noch gegen Metformin+Insulin einen signifikanten Unterschied zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und der Vergleichstherapie.

Auch für bestätigte Hypoglykämien ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Metformin+Insulin.

Die indirekten Vergleiche zeigen einen Vorteil von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin bei der Blutzuckerkontrolle, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zahl der Hypoglykämien. Die gemeinsame Betrachtung dieser Endpunkte ergibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

#### *Betrachtung der Gewichtsveränderung*

Bezüglich der Gewichtsveränderung zeigte sich im indirekten Vergleich mit Insulin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -2,29 kg [-4,32;-0,26]). Der Vergleich gegen Metformin+Insulin zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Gemessen an dem Ziel, eine Reduktion des Körpergewichts zu erreichen, ergibt sich gegenüber Insulin eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### *Betrachtung der unerwünschten Ereignisse*

Für die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben sich weder beim Vergleich mit Insulin noch mit Metformin+Insulin statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse.

#### ***Medizinischer Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie***

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und der alternativen

Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren. Die systematische Literaturrecherche identifizierte zwei hierfür relevante Studien. Die Studie von Hermansen 2007 erlaubt einen Vergleich mit Metformin+Glimepirid+Sitagliptin, die Studie von Owens 2011 einen Vergleich mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Linagliptin. Für die alternative Vergleichstherapie wurde sowohl ein Vergleich zur Wirkstoffklasse (Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren) als auch zur Leitsubstanz (Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin) durchgeführt.

#### *Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Auftreten von Hypoglykämien*

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie D1680L00006 und dem Gesamtschätzer der Meta-Analyse von Hermansen 2007 und Owens 2011 zeigte bezüglich des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) keinen signifikanten Unterschied zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren.

Hinsichtlich der patientenberichteten Hypoglykämien zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die gemeinsame Betrachtung dieser Endpunkte ergibt daher keinen Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen.

#### *Betrachtung der Gewichtsveränderung*

Der indirekte Vergleich zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitoren ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen. Auch für diesen Endpunkt ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen.

#### *Betrachtung der unerwünschten Ereignisse*

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sich für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowohl gegenüber den DPP-4-Inhibitoren als Gruppe, als auch gegen Sitagliptin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,51 [0,28;0,90] bzw. 0,46 [0,22;0,97]). In Bezug auf den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren. Gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin-Gruppe zeigt der indirekte Vergleich einen Vorteil zugunsten Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,12 [0,01;0,97]). Jedoch zeigten sich für die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Studien für den Zweck eines indirekten Vergleiches muss berücksichtigt werden, dass keine Angaben gemacht wurden, ob Hypoglykämien in die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse eingeschlossen waren oder nicht. Zudem sind in der Publikation von Hermansen 2007 Laborveränderungen als unerwünschte Ereignisse berichtet worden. Daher sollten die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für diesen Endpunkt

vor dem Hintergrund methodischer Studienheterogenität besonders vorsichtig interpretiert werden.

Insgesamt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für eine Über-oder Unterlegenheit für eine der Therapieoptionen.

### **Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens**

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen, dass die Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff eine wirksame, nachhaltige und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie darstellt, die das Risiko für Hypoglykämien nicht erhöht. Sie zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und ist im Gegensatz zu Insulin gewichtsneutral.

Darüber hinaus ist eine Insulintherapie für den Patienten komplexer als eine Behandlung mit OAD. Im Gegensatz zu einer Therapie mit OAD sollte jede Insulintherapie von einer Blutglukoseselbstkontrolle begleitet sein, was eine intensive Schulung voraussetzt. Je nach Art der Insulintherapie sind hierfür zwei bis vier Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich. Dabei hat insbesondere eine konventionelle Insulintherapie einen negativen Einfluss auf die Flexibilität der Patienten, da ein geregelter Tagesablauf mit festgesetzten Spritz- und Esszeiten sowie meistens auch Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien notwendig sind. Durch eine intensivierete Insulintherapie kann man zwar eine deutlich größere Flexibilität im Alltag erreichen, dafür muss häufiger Insulin gespritzt und auch häufiger der Blutzucker gemessen werden (Matthaei et al., 2009).

Zudem gibt es Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von Spritzenangst, eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten und Gewichtszunahmen nicht angewendet werden kann. Da mit der oralen Gabe von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin eine einfach anzuwendende Therapie zur Verfügung steht und genau diese Ängste und Nebenwirkungen weniger ausgeprägt sind, können Patienten, für die Insulin mit oder ohne Metformin nicht in Frage kommt, mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin weiter eine wirksame OAD-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen.

Der Vergleich mit anderen DPP-4-Inhibitoren (als Wirkstoffklasse oder Sitagliptin als Leitsubstanz), zeigte bei keinem der betrachteten Endpunkte eine statistisch signifikante Über-oder Unterlegenheit für einen der Wirkstoffe.

Aus der Zusammenschau aller Ergebnisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit Insulin, kein Hinweis für einen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit anderen DPP-4-Inhibitoren (sowohl als Wirkstoffklasse als auch im Vergleich zu Sitagliptin als Leitsubstanz).

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen zeigen, dass es für die gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien sowie für die unerwünschten Ereignisse keinen Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie) gibt.

Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Gegenüber der alternativen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren oder Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin zeigt sich für Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin für keinen der betrachteten Endpunkte ein Hinweis für eine Über- oder Unterlegenheit.

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<b>Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>		
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Gewichtsveränderung	Geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien)	Kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt
<b>Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff+anderen DPP-4-Inhibitoren (als Gruppe oder Sitagliptin als Leitsubstanz)</b>		
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Gewichtsveränderung	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien)	Kein Zusatznutzen	Hinweis

Das metabolische Syndrom, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist unter anderem wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt. Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung.

Insgesamt ergibt sich daher durch die Gewichtsreduktion im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Im Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit des zu bewertenden Arzneimittels.

Unabhängig von den Ergebnissen muss berücksichtigt werden, dass:

- im Gegensatz zu einer Therapie mit OAD jede Insulintherapie von einer Blutglukoseselbstkontrolle begleitet sein sollte, was eine intensive Schulung voraussetzt. Je nach Art der Insulintherapie sind hierfür 2-4 Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich.
- insbesondere eine konventionelle Insulintherapie einen negativen Einfluss auf die Flexibilität der Patienten haben kann. Um eine konventionelle Therapie erfolgreich durchzuführen, sind ein geregelter Tagesablauf mit festgesetzten Spritz- und Esszeiten erforderlich, sowie meistens auch Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien. Letzteres ist in Anbetracht der häufig bestehenden Gewichtsprobleme eher ungünstig.
- durch eine intensivierete Insulintherapie zwar eine deutlich größere Flexibilität im Alltag erreicht werden kann, dafür aber häufiger Insulin gespritzt und auch häufiger der Blutzucker gemessen werden muss.

Aus der Zusammenschau aller Ergebnisse lässt sich ableiten, dass Onglyza in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff eine wirksame und gut verträgliche Alternative zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, die im Vergleich zu dieser zur Gewichtsreduktion beitragen kann.

## 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.*

Diabetes mellitus Typ 2 (früher nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM) ist eine verbreitete, chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie, die im Verlauf zu erheblicher Morbidität und erhöhten Mortalitätsraten führen kann. Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen sind mit Abstand die wichtigsten Ursachen für Morbidität und Sterblichkeit von Typ-2-Diabetikern. Dem Diabetes mellitus Typ 2 liegt eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde.

### Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Saxagliptin (Onglyza®) als Hydrochlorid. Saxagliptin ist ein Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor, der vorwiegend in der Dosierung 5 mg einmal täglich angewendet werden soll. Die Dosierung von 2,5 mg einmal täglich ist bei Typ-2-Diabetes Patienten mit Niereninsuffizienz indiziert.

Saxagliptin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle 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 Modul stellt den Zusatznutzen in der Therapiesituation der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff dar (Codierung D).

### **Vergleichstherapie und Patientenpopulation**

Die primäre Fragestellung dieser Nutzenbewertung adressiert den Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Behandlung mit Humaninsulin und Metformin. In Ergänzung zur primären Fragestellung wird der medizinische Zusatznutzen von Metformin und Sulfonylharnstoff plus Saxagliptin im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoff plus andere DPP-4-Inhibitoren 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 der Kombinationstherapie aus Metformin und einem Sulfonylharnstoffen nicht ausreichend kontrolliert sind, **bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist**, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin 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 der Kombinationstherapie aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert sind, **bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist**, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Metformin und Sulfonylharnstoff plus einem anderen DPP-4-Inhibitor) nachweisbar?

## 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 der Kombinationstherapie von Metformin plus Sulfonylharnstoff, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Intervention: Behandlung mit Saxagliptin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich Saxagliptin 5 mg) als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die Dosierung von 2,5 mg spielt in der Indikation keine Rolle, da niereninsuffiziente Patienten in der Regel kein Metformin erhalten können.

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-027) am 13.08.2012 (Klipper, 2012) festgelegten Therapie: eine Kombinationsbehandlung mit Humaninsulin und Metformin. Für die Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2.

Bei Patienten, bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, sieht BMS/AZ die Kombinationsbehandlung eines anderen DPP-4-Inhibitors mit Metformin plus Sulfonylharnstoff als geeignete Vergleichstherapie an. Dies entspricht auch der Positionierung der Substanzklasse in der Typ-2-Diabetesbehandlung durch den G-BA (näheres zur Begründung siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

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

- 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 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 Blutzuckerkontrolle zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. 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 Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen, da Sulfonylharnstoffe in der Regel über mehrere Wochen auf-titriert werden müssen, um einen Effekt der Intervention sowie die Dauer des Effektes auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Gewichtsveränderungen) nachweisen zu können.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff <sup>1</sup> 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 Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (2,5 bzw. 5 mg einmal täglich)	
Vergleichstherapie	Metformin+Humaninsulin <sup>2</sup> bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor <sup>3</sup> (in zugelassener Dosierung, für die Bewertung des Zusatznutzens) oder Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo (für die Bewertung des Nutzens)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen <sup>4</sup>	<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; DPP-4-Inhibitor: Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

<sup>1</sup> Bei nicht ausreichender Evidenzlage konnten Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend

kontrollierten Blutzucker aufweisen, berücksichtigt werden.

<sup>2</sup> Bei nicht ausreichender Evidenzlage wurden Studien zu Metformin+Insulin (Humaninsulin und Insulinanaloga), sowie Humaninsulin-Monotherapie für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

<sup>3</sup> Sitagliptin, Vildagliptin oder Linagliptin

<sup>4</sup> Bei nicht ausreichender Evidenzlage und zwecks Durchführung indirekter Vergleiche können Studien mit einer Studiendauer von  $\geq 16$  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 das Anwendungsgebiet Add-on zu Metformin und Sulfonylharnstoff keine Studien vorliegen, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, werden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Saxagliptin indirekte Vergleiche herangezogen.

### **Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches gegenüber der alternativen Vergleichstherapie**

Wie bereits erläutert, sieht BMS/AZ für die Patientengruppen, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, die Kombinationsbehandlung von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie an. Da keine direkt vergleichende Studie vorliegt, werden auch hier indirekte Vergleiche herangezogen.

Dabei sollen Sitagliptin (Leitsubstanz) sowie Vildagliptin und Linagliptin als weitere in Deutschland zugelassene DPP-4-Inhibitoren berücksichtigt werden.

### **Beschreibung der Suchen**

Zur Beurteilung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin) bzw. alternativen Vergleichstherapie (Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) im Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin) wird eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche ist es, RCT mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. alternativen Vergleichstherapie zu identifizieren, bei denen die Kontrollgruppe mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin mit oder ohne Placebo behandelt wurde, da Metformin+Sulfonylharnstoff mit oder ohne Placebo als einziger Brückenkompator identifiziert wurde.

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 Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 sowie 4.3.2.1.1.2 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](http://clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://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-A 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](http://clinicaltrials.gov) und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO).

Da das Studienregister [clinicalstudyresults.org](http://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 Metformin+Insulin**

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zur Vergleichstherapie Metformin+Insulin für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine weitere Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit Insulin (als Bestandteil der Vergleichstherapie) und mit Sulfonylharnstoffen (als Bestandteil des Brückenkomparators Metformin+Sulfonylharnstoff) 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 Metformin+Insulin im Vergleich mit Metformin+Sulfonylharnstoff selektiert.

### **Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit einer Kombinationstherapie aus Metformin, Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren**

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zur Vergleichstherapie für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine weitere Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren (als Bestandteil der Vergleichstherapie) 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 Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor im Vergleich mit Metformin+Sulfonylharnstoff (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 für das zu bewertende Arzneimittel 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 dem Studienpool hinzugefügt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

*Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:*

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte 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-F.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

#### **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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.*

---

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

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. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

#### 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 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 (MWD) 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. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wurde der SE für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel  $SE_{Diff} = \sqrt{(SEA^2 + SEB^2)}$  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 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, 2009a), dabei aber berücksichtigt werden muss, dass eine intensivierete Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien zur Folge haben kann (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; 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 4-4 ist die für diesen Zweck herangezogene Methodik dargestellt.

Tabelle 4-4: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Ausmaß der 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 <sup>1</sup>
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen <sup>2</sup>
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen <sup>2</sup>
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 Food and Drug Administration (FDA) (FDA, 2008), auf die sich auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Abschlussbericht Blutglukoseselbstmessung bezieht (IQWiG, 2009b). 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.

<sup>1</sup>Auch beim Vorliegen eines Vorteils oder Nachteils beim Endpunkt HbA1c, wird der Endpunkt Ausmaß der 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.

<sup>2</sup>Für 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.

Im Vergleich zu einem aktiven Komparator (Zusatznutzen) 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 zudem im Dossier als sogenannter 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 (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 Verträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und kardiovaskuläre 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 IQWiG im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 explizit dargestellt (IQWiG, 2009a). 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 kardiovaskuläre 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 werden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet.

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, 2009a). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes 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 Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> 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 sind die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstest oder  $I^2$ -Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

---

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

<sup>5</sup> 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.

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

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie dem 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 dem REM und dem Fixed Effect Model (FEM). Diese 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, werden diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder im Falle hoher Ereignisraten, werden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das RR) und für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Kapitel 4.2.5.4). Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab. 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 Responsedefinition 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 Endpunkten, 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 im Ergebnisteil adressiert: zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik und zum Ersetzen fehlender Werte bei stetigen Zielvariablen werden für die direkt vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, neben den primären Analysen (LOCF Methode) auch Observed cases-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 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.

Liefert der Interaktionstest einen p-Wert  $>0,2$ , so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. Ein p-Wert  $<0,2$  liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. In diesem Fall werden neben dem Gesamtschätzer auch die Subgruppenschätzer dargestellt. Eine Inkonsistenz zwischen Gesamt- und Subgruppenschätzer kann ggfs. zur Abstufung der Aussagesicherheit in einer Subgruppe führen. Liegt der p-Wert unter  $0,05$ , so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Effektmodifikation). In diesem Fall basieren die Nutzensausagen lediglich auf den Effektschätzern der einzelnen Subgruppen. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Falls kein Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation durch das subgruppenbildende Merkmal vorliegt, wird lediglich der p-Wert des Interaktionstests aber keine Darstellung der Subgruppenergebnisse, sowie 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;  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)

Für weitere in den Studienprotokollen der Einzelstudien geplanten und berichteten Subgruppenanalysen werden, falls vorhanden, p-Werte von Interaktionstests berichtet.

Für die Studie D1680L00006 werden Interaktionstests für die subgruppenbildenden Faktoren für alle Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc durchgeführt.

Für alle Subgruppenanalysen werden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Der Trennpunkt für die Subgruppenkategorien bzgl. des Alters der Patienten ( $<65$  Jahre;  $\geq 65$  Jahre) teilt die Patienten in Alterskategorien ein, die den gebräuchlichen Alterseinteilungen in der Indikation entspricht.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

---

<sup>7</sup> 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.

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

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

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

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

<sup>12</sup> 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.

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

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

Für die primäre Fragestellung liegt im betreffenden Anwendungsgebiet, Add-on Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, keine direkt vergleichende Head-to-Head-Studie vor. Deshalb wurde ein adjustierter, indirekter Vergleich zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich wurde ein adjustierter, indirekter Vergleich gegen andere in Deutschland zugelassene DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin und Linagliptin) betrachtet. Für den Vergleich zwischen Saxagliptin und Sitagliptin wird ebenfalls ein adjustierter indirekter Vergleich in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

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 wurde mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk und soll für den Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie bzw. die alternative Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor durchgeführt.

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

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

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

Das 95% Konfidenzintervall für  $\ln \theta_{BC}$  berechnet sich als

$$\ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als  $\theta$  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, war die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen. Des Weiteren wurden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden untersucht, die die Ergebnisse des indirekten Vergleiches verzerren könnten. 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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D1680L00006 (CV181117)	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vorbehandlung (Metformin und ein Sulfonylharnstoff in der jeweils maximalen verträglichen Dosis) +Saxagliptin (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 4-5 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 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

*Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-B und Anhang 4-D 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 185 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 7 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 4-107), Ausschlussgründe: es handelte sich nicht um randomisierte klinische Studien.

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche keine relevanten Treffer.

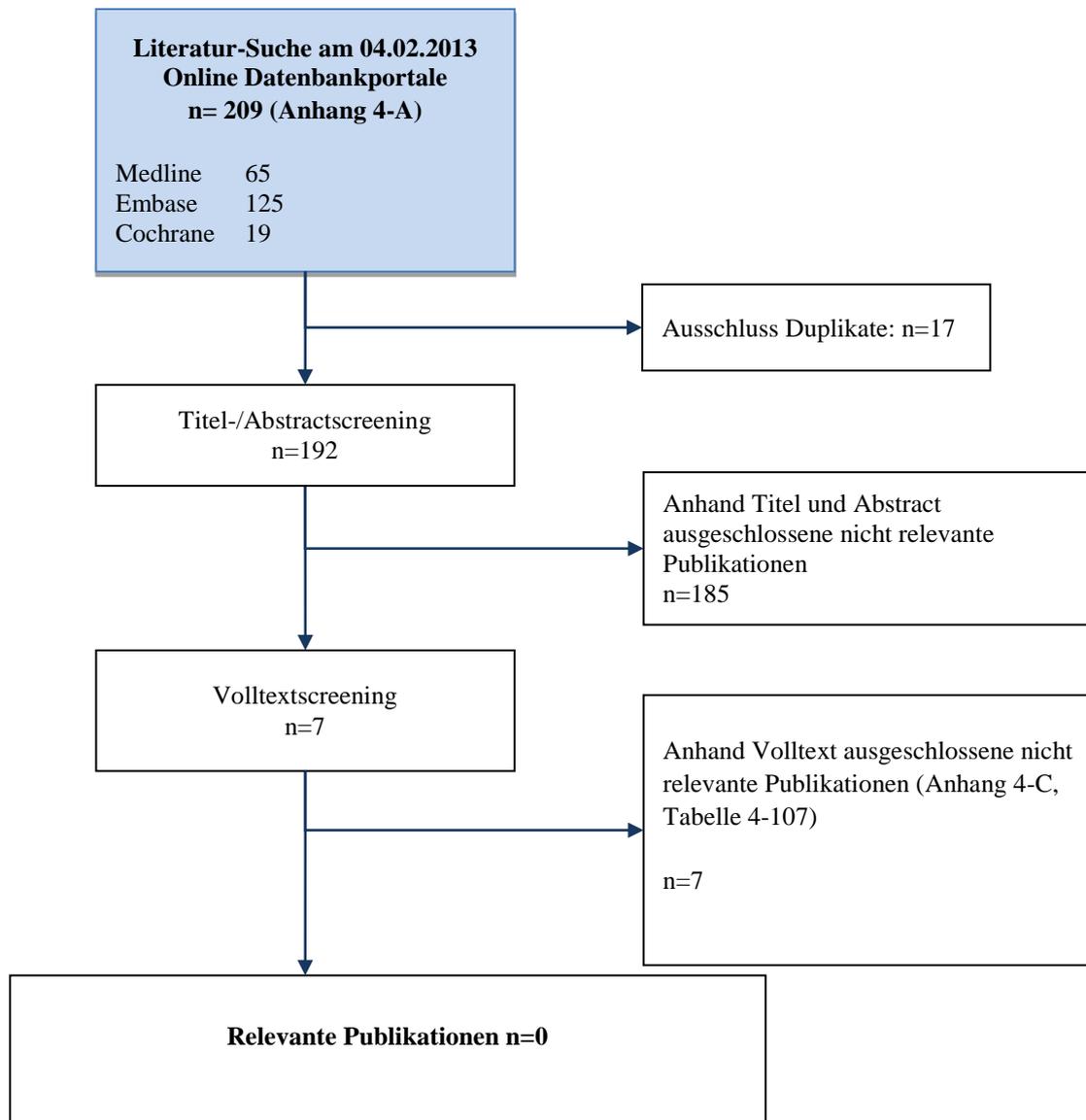


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
D1680L00006 (CV181117)	clinicaltrials.gov [NCT01128153] (ClinicalTrials.gov, 2013c)	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
D1680L 00006	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010a)	ja [NCT01128153] (ClinicalTrials.gov , 2013c)	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
-						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1680L00006	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Kombination von Metformin- und Sulfonylharnstoff- therapie haben (HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ bei der ersten Visite)	Metformin +Sulfonylharnstoff +Saxagliptin (5 mg) (n= 129) Metformin +Sulfonylharnstoff (n= 128)	Screening-Periode: 2 Wochen vor Randomisierung Behandlung: 24 Wochen	International 06/2010 – 06/2011	<b>Primäres Ziel:</b> Veränderung des HbA1c (ausgehend vom Ausgangswert) <b>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</b> Gewichtsverän- derung Unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien

RCT: Randomized Controlled Trial; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

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

Studie	Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin	Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D1680L00006	Metformin mit verlängerter Wirkstofffreigabe (Extended release; XR) oder sofortiger Wirkstofffreigabe (Immediate release; IR) +Sulfonylharnstoff (Gliclazid, Gliclazid modified release oder Glimepirid) +Saxagliptin 5 mg oral tägl.	Metformin mit verlängerter Wirkstofffreigabe (XR) oder sofortiger Wirkstofffreigabe (IR) +Sulfonylharnstoff (Gliclazid, Gliclazid modified release oder Glimepirid) +Placebo oral tägl.	<p>Patienten in der <b>Screening Periode</b> (Visite 1 bis Visite 3) hatten (seit mindestens 8 Wochen) eine stabile Kombination von Metformin (XR oder IR) und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepiride oder Glipizid). Die Dosis von Metformin sollte die maximale verträgliche Dosis sein (mind. 1500 mg); die Dosis von dem Sulfonylharnstoff sollte ebenfalls die maximale verträgliche Dosis sein (mind. aber 50% der maximal empfohlenen Dosis).</p> <p><b>Randomisierung</b> bei Visite 3: Sulfonylharnstoff+Metformin (gleiche Dosen wie bei der ersten Visite) +Saxagliptin (5 mg täglich oral) versus Sulfonylharnstoff+Metformin (gleiche Dosen wie bei erster Visite)+Placebo (täglich oral)</p> <p>Während der <b>Behandlungsphase</b> sollte die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff konstant bleiben, konnte im Falle schwerer Hypoglykämien heruntertitriert werden</p> <p>[Nach Randomisierung (Visite 3) wird entweder eine 5 mg Saxagliptin-Tablette oder eine Placebo-Tablette doppelblind morgens als Zusatztherapie zu Metformin und Sulfonylharnstoff verabreicht.</p> <p>Saxagliptin oder Placebo und Metformin und Sulfonylharnstoff werden oral zu den Mahlzeiten, möglichst zur selben Tageszeit genommen.]</p>

Extended release; XR; Immediate release; IR

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

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD)	Geschlecht w /m (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1680L00006					
Metformin +Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	129	57,2 (9,55)	38,0/62,0	29,4 (5,26)	82,4 (19,86)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	128	56,8 (11,49)	42,2/57,8	29,1 (4,93)	80,3 (18,47)

SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index

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

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
D1680L00006				
Metformin +Sulfonylharnstoff +Saxagliptin	129	8,4 (0,9)	n.b.	16 (12,4)
Metformin +Sulfonylharnstoff +Placebo	128	8,2 (0,8)	n.b.	15 (11,7)

SD: Standardabweichung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; n.b. nicht berichtet

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

In der Studie D1680L00006 wurden erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Wert  $\geq 7\%$  und  $\leq 10\%$ ) unter Gabe von Metformin und Sulfonylharnstofftherapie für mindestens 8 Wochen vor dem ersten Besuch haben.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen sind ähnlich. Das mittlere Alter betrug in den Behandlungsgruppen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo 57,2 Jahre bzw. 56,8 Jahre. Der Anteil der Frauen lag bei 38,0% bzw. 42,2%. Auch für die mittleren BMI-Werte (29,4 kg/m<sup>2</sup> und 29,1 kg/m<sup>2</sup>), das mittlere Gewicht (82,4 kg und 80,3 kg) und den HbA1c-Wert (8,4% und 8,2%) konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Auch der Anteil der Studienabbrecher war in der Saxagliptin-Behandlungsgruppe vergleichbar mit der Placebo-Gruppe (12,4% bzw. 11,7%).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: 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			
D1680L00006	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie wurde eine Randomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive voice/web response system (IVRS/IWRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg (24 Wochen) verblindet. Die Verblindung wurde mittels einer double-dummy Technik aufrechterhalten und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls oder Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben 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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Gesamtmortalität
D1680L00006	ja	ja	ja	ja*	nein**

\*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 D1680L00006 nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht adäquat im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Es gab nach 24 Wochen weder in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe noch in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe Todesfälle.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hyperosmolare Komata	Stationäre Behandlungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)
D1680L00006	nein	nein	nein	nein	ja

### Nicht berichtete Zielgrößen

Zu einigen der vorab definierten Zielgrößen liegen keine relevanten Studiendaten 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 Komata und Therapiezufriedenheit.

#### 4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 wird daher zunächst das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c) und dann das Auftreten von Hypoglykämien getrennt voneinander operationalisiert und beschrieben. Im Anschluss werden diese Endpunkte gemeinsam betrachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Dafür wird als zusammengesetzter Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5%/<7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet.

##### 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 4-16: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
D1680L00006	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn zum Zeitpunkt 24 Wochen (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet) Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit abgebrochen haben

LOCF: Last Observation Carried Forward; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

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

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

Tabelle 4-17: 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
D1680L00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in dieser Studie anhand der Differenz der HbA1c-Werte bei Woche 24 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte mit einem Kovarianz-Modell (ANCOVA). Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Die Analyse basiert auf dem Full Analysis Set, der alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, keinen fehlenden Ausgangswert und eine Messung für einen der Wirksamkeitsparameter hatten. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. In der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe gab es nach 24 Wochen einen Studienabbrecher mehr als in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe. Nach 24 Wochen haben 12,4% der Patienten der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe die Studie abgebrochen, in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe 11,7% der Patienten. Zusätzlich wurde eine Analyse mit einem Repeated-Measures-Modell vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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.*

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert % (SE)*	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert % (SE)*	
	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>				<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>				
<b>LOCF</b>									
<b>24 Wochen</b>	127	8,37 (0,075)	7,63 (0,089)	-0,74 (0,075)	127	8,17 (0,073)	8,12 (0,098)	-0,08 (0,074)	-0,66 (0,099) [-0,86;-0,47]
<b>Repeated Measures-Analyse</b>									
<b>24 Wochen</b>	n.b.	8,37 (0,075)	7,55 (0,087)	-0,76 (0,073)	n.b.	8,19 (0,074)	7,99 (0,090)	-0,09 (0,073)	-0,67 (0,102) [-0,87;-0,47]

\*adjustiert nach Ausgangswert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward

Die placebokontrollierte Studie zeigt den Vorteil von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo bei der Senkung des Blutzucker-Wertes (HbA1c). In Woche 24 wird eine Reduzierung des HbA1c-Wertes um 0,74% in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe gegenüber 0,08% in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe beobachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist signifikant. Die Repeated-Measures-Analyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Als unterstützende Wirksamkeitsmessung wurden die Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle erhoben.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%)
D1680L00006		
Nach 24 Wochen		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	129	8 (6,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	128	7 (5,5)
Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI]		1,14 [0,40;3,25]

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle die Studie abbrachen, war zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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

#### 4.3.1.3.1.2 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 4-20: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680L00006	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen der Behandlungsphase (patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen der Behandlungsphase (Blutzuckerwert bei Fingerpunktion $\leq 2,8$ mmol/L [50 mg/dL]) (bestätigte Hypoglykämien)

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnis-gesteuerte Bericht-erstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680L00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurden sowohl bestätigte (symptomatisch, Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dL) als auch patientenberichtete Hypoglykämien (anhand einer prädefinierten Liste von Preferred Terms, die eine Diagnose einer Hypoglykämie darstellt) berichtet. Der Endpunkt wurde mittels des „Full Analysis Sets“ ausgewertet, d. h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und von denen ein Baseline-Wert sowie mindestens ein Wert danach erhoben wurde, wurden betrachtet.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Odds Ratio
D1680L00006	N / n (%)		N / n (%)		[95%-KI]
<b>24 Wochen</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>		
Patienten mit mind. einer patientenberichteten Hypoglykämie	129	13 (10,1)	128	8 (6,3)	1,68 [0,67;4,21] <sup>°</sup>

KI: Konfidenzintervall; <sup>°</sup>eigene Berechnung

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie D1680L00006	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
24 Wochen	Metformin+Saxagliptin+ Sulfonylharnstoff		Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo		
Patienten mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie	129	2 (1,6)	128	0 (0,0)	5,04 [0,24;106,00] <sup>°</sup>

KI: Konfidenzintervall; <sup>°</sup>eigene Berechnung

Nach 24 Wochen berichteten in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe 10,1% der Patienten über Hypoglykämien, während in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe bei 6,3% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auftraten. Bestätigte Hypoglykämien (Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dL) traten in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe bei 1,6% der Patienten auf. In der Behandlungsgruppe Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo gab es keine bestätigten Hypoglykämien. Die OR zeigten sowohl bei den patientenberichteten als auch bei den bestätigten Hypoglykämien keine signifikanten Unterschiede.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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 – 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 Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680L00006	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung</li> <li>2. Anhand von Responder-Analysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Patienten („Responder“), die einen Ausgangswert des HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> aufweisen und einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 erreicht haben (LOCF)</li> <li>- Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 erreicht haben (LOCF)</li> </ul> </li> </ol>

LOCF: Last Observation Carried Forward; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnis-gesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680L00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da für die einzelnen Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft 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 werden zunächst die in den vorherigen Kapiteln 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 dargestellten Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilt werden kann. Deswegen wird im Folgenden die post hoc berechnete Anzahl der Patienten, die die glykämische Response von HbA1c <6,5% bzw. <7% erreichten, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist, dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo</b>		
24 Wochen	127	11 (8,7)	127	1 (0,8)	11,95 [1,52;93,99] <sup>°</sup>

KI: Konfidenzintervall; <sup>°</sup>eigene Berechnung

Nach 24 Wochen war bei Patienten in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe der Anteil mit einem HbA1c-Wert unter 6,5%, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist,

höher als in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe (8,7 versus 0,8%). Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>		
24 Wochen	124	30 (24,2)	122	7 (5,7)	5,24 [2,20;12,47] <sup>o</sup>

KI: Konfidenzintervall; <sup>o</sup>eigene Berechnung

Patienten der Behandlungsgruppe Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin erreichten im Vergleich zur Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe signifikant häufiger einen HbA1c-Wert von unter 7%, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist (24,2% bzw. 5,7%).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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 4-28: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1680L00006	Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet). Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell angewendet.

LOCF=Last Observation Carried Forward

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

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

Tabelle 4-29: 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
D1680L00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Eine Gewichtsveränderung war in der Studie kein Wirksamkeitsendpunkt, wurde aber anhand der Differenz des Körpergewichts in Woche 24 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Die Analyse basiert auf dem Full Analysis Set, der alle Patienten einschließt, die mindestens

eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen eine Baseline-Messung sowie eine Messung danach durchgeführt wurden. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde eine Analyse mit beobachteten Werten vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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.*

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied der adjustierten Mittelwerte in kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>				<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>				
<b>LOCF</b>									
24 Wochen	127	82,58 (1,762)	82,77 (1,750)	0,30 (0,200)	128	80,27 (1,628)	79,77 (1,633)	-0,41 (0,197)	0,71 (0,263) [0,19;1,23]
<b>Repeated Measures Analyse</b>									
24 Wochen	n.b.	n.b.	n.b.	0,22 (0,165)	n.b.	n.b.	n.b.	-0,51 (0,163)	0,73 (0,233) [0,29;1,17]

\*adjustierter Mittelwert nach Ausgangswert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; LOCF: Last observation carried forward

Bezüglich der Gewichtsveränderung ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo unabhängig von der Analysemethode (LOCF oder Repeated Measures Analyse).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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

#### **4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- 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 4-31: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
D1680L00006	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

<sup>a</sup> Hinsichtlich 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-32: 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
D1680L00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß der Standards der Good Clinical Practice (GCP). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Der Endpunkt wurde bei randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation eingenommen haben, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1680L00006<sup>1</sup></b>				
Nach 24 Wochen				
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	129	81 (62,8)	3 (2,3)	1 (0,8)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	128	91 (71,7)	7 (5,5)	3 (2,3)
OR [95%-KI]		0,69 [0,41;1,16] <sup>2</sup>	0,41 [0,10;1,63] <sup>2</sup>	0,33 [0,03;3,17] <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

In der Studie D1680L00006 lag kein signifikanter Unterschied zwischen dem Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in den jeweiligen Behandlungsgruppen vor.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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 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 4-34: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1680L00006	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC)

SOC: Systemorganklasse

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
D1680L00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kardiale Ereignisse in der Studie ist niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) kardialer Ereignisse vor. In der SOC-Ebene sind kardiale Ereignisse angemessen zusammengefasst.

Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. 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 4-36: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
<b>D1680L00006</b>		
Nach 24 Wochen		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	129	1 (0,8)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	128	3 (2,3)
OR [95%-KI]		0,33 [0,03;3,17] <sup>1</sup>

<sup>1</sup>eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

In der Studie D1680L00006 wurde nach 24 Wochen kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen detektiert. Die Anzahl an kardialen Ereignissen war in beiden Gruppen gering.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

*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 werden Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010b):

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre und  $\geq 65$  Jahre)

Die Wahl der Alters-Cuts beruht darauf, dass die 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 Alters-Cuts. Dadurch können Subgruppenanalysen für Erwachsene (<65 Jahre) und ältere ( $\geq 65$  Jahre) Patienten dargestellt werden.

Diabetes mellitus kann gemäß der DDG 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.

Die nachfolgenden Subgruppen-Analysen basieren auf der LOCF-Methode.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	<b>N / Mittelwert<sup>1</sup> / SE</b>		<b>N / Mittelwert<sup>1</sup> / SE</b>		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	100	-0,78      0,083	95	-0,08      0,086	-0,71 (0,113) [-1,00;-0,41]
<b>Alter ≥65 Jahre</b>	27	-0,60      0,156	32	-0,09      0,144	-0,51 (0,206) [-1,04;0,03]
<b>Interaktionstest<sup>2</sup></b>					p=0,4000

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall;

<sup>1</sup>adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert

<sup>2</sup>Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-38: Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter

Studie	N	Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%)
<b>D1680L00006</b>		
Nach 24 Wochen		
Alter <65 Jahre		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	101	5 (5,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	95	6 (6,3)
OR [95%-KI]		0,77 [0,23;2,62]
Alter ≥65 Jahre		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	28	3 (10,7)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	33	1 (3,0)
OR [95%-KI]		3,84 [0,38; 39,19]
<b>Interaktionstest*</b>		I <sup>2</sup> =30,3%, p=0,23

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

In der Studie D1680L00006 ergab der Interaktionstest nach 24 Wochen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,4000). In der Altersgruppe der unter 65-Jährigen war die Reduktion des HbA1c-Wertes nach Woche 24 in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe signifikant höher als in der

Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied ist in der Altersgruppe der über 65-Jährigen nicht signifikant.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	<b>N / Mittelwert<sup>1</sup> / SE</b>		<b>N / Mittelwert<sup>1</sup> / SE</b>		
<b>männlich</b>	79	-0,68 0,094	73	-0,04 0,097	-0,64 (0,129) [-0,97;-0,31]
<b>weiblich</b>	48	-0,85 0,118	54	-0,14 0,109	-0,71 (0,156) [-1,11;-0,30]
<b>Interaktionstest<sup>2</sup></b>					p=0,7444

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall;

<sup>1</sup>adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert

<sup>2</sup>Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-40: Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht

Studie	N	Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%)
<b>D1680L00006</b>		
Nach 24 Wochen		
männlich		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	80	8 (10,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	74	5 (6,8)
OR [95%-KI]		1,53 [0,48;4,92]
weiblich		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	49	0 (0,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	54	2 (3,7)
OR [95%-KI]		0,21 [0,01;4,53]
<b>Interaktionstest*</b>		I <sup>2</sup> =28,6%; p=0,24

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Der Interaktionstest für die Studie D1680L00006 ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p=0,7444). In beiden Geschlechtsgruppen gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen bezüglich der Reduktion des HbA1c-Wertes zu Gunsten der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe.

#### 4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	N / n (%)		N / n (%)		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	101	9 (8,9)	95	5 (5,3)	1,76 [0,57;5,46]
<b>Alter ≥65 Jahre</b>	28	4 (14,3)	33	3 (9,1)	1,67 [0,34;8,18]
<b>Interaktionstest*</b>	I <sup>2</sup> =0%; p=0,96				

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	N / n (%)		N / n (%)		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	101	1 (1,0)	95	0 (0,0)	2,85 [0,11;70,84]
<b>Alter ≥65 Jahre</b>	28	1 (3,6)	33	0 (0,0)	3,65 [0,14;93,32]
<b>Interaktionstest*</b>	I <sup>2</sup> =0%; p=0,92				

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Der Interaktionstest für den Endpunkt Patientenberichtete Hypoglykämien / Bestätigte Hypoglykämien ergab für die Studie D1680L00006 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

**4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT**

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	N / n (%)		N / n (%)		
<b>männlich</b>	80	6 (7,5)	74	6 (8,1)	0,92 [0,28;2,99]*
<b>weiblich</b>	49	7 (14,3)	54	2 (3,7)	4,33 [0,85;21,97]*
<b>Interaktionstest*</b>	I <sup>2</sup> =57%, p=0,13				

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	N / n (%)		N / n (%)		
<b>männlich</b>	80	0 (0,0)	74	0 (0,0)	nicht berechenbar
<b>weiblich</b>	49	2 (4,1)	54	0 (0,0)	5,74 [0,27;122,50]
<b>Interaktionstest*</b>	nicht berechenbar				

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Für patientenberichtete Hypoglykämien zeigte in der Studie D1680L00006 der Interaktionstest zum Niveau 0,2 eine statistisch signifikante Interaktion für den Faktor Geschlecht (I<sup>2</sup>=57%, p=0,13), jedoch gab es in keiner Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis. Bei den bestätigten Hypoglykämien konnte kein Interaktionstest berechnet werden, da bei den Männern keine bestätigten Hypoglykämien auftraten.

#### 4.3.1.3.2.5 Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-45: 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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	N / n (%)		N / n (%)		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	100	11 (11,0)	95	1 (1,1)	11,62 [1,47;91,84]
<b>Alter ≥65 Jahre</b>	27	0 (0,0)	32	0 (0,0)	nicht berechenbar
<b>Interaktions- test*</b>	nicht berechenbar				

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	N / n (%)		N / n (%)		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	97	25 (25,8)	91	6 (6,6)	4,92 [1,91;12,65]
<b>Alter ≥65 Jahre</b>	27	5 (18,5)	31	1 (3,2)	6,82 [0,74;62,55]
<b>Interaktions- test*</b>	I <sup>2</sup> =0%, p=0,79				

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Ein Interaktionstest konnte in der Studie D1680L00006 für die Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht hatten, nicht berechnet werden, da es in der Altersgruppe der ab 65-Jährigen keine Patienten gab, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben.

Der Interaktionstest für die Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert <7), ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

#### 4.3.1.3.2.6 Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-47: 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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	N / n (%)		N / n (%)		
<b>männlich</b>	79	6 (7,6)	73	1 (1,4)	5,92 [0,69;50,39]*
<b>weiblich</b>	48	5 (10,4)	54	0 (0,0)	13,78 [0,74;256,13]*
<b>Interaktions- test*</b>	I <sup>2</sup> =0%; p=0,65				

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert <7%), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	N / n (%)		N / n (%)		
<b>männlich</b>	79	16 (20,3)	71	4 (5,6)	4,25 [1,35;13,41]
<b>weiblich</b>	45	14 (31,1)	51	3 (5,9)	7,23 [1,92;27,22]
<b>Interaktions- test*</b>	I <sup>2</sup> =0%; p=0,55				

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Die Interaktionstests für die Studie D1680L00006 ergaben in beiden Fällen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der gemeinsamen Betrachtung des HbA1c-Wertes und Hypoglykämien.

**4.3.1.3.2.7 Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Alter – RCT**

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	<b>N / Mittelwert<sup>1</sup> / SE</b>		<b>N / Mittelwert<sup>1</sup> / SE</b>		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	100	0,21 (0,223)	95	-0,33 (0,228)	0,54 (0,302) [-0,24;1,32]
<b>Alter ≥65 Jahre</b>	27	0,62 (0,420)	33	-0,64 (0,380)	1,27 (0,547) [-0,15;2,68]
<b>Interaktions- test<sup>2</sup></b>					p=0,2465

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall;

<sup>1</sup>adjustierte Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert;<sup>2</sup>Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

Der Interaktionstest für die Gewichtsveränderung ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,2465).

**4.3.1.3.2.8 Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT**

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
<b>D1680L00006</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin</b>		<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo</b>		
<b>24 Wochen</b>	<b>N / Mittelwert<sup>1</sup> / SE</b>		<b>N / Mittelwert<sup>1</sup> / SE</b>		
<b>männlich</b>	79	0,64 (0,253)	74	-0,17 (0,261)	0,81 (0,337) [-0,06;1,68]
<b>weiblich</b>	48	-0,21 (0,315)	54	-0,73 (0,299)	0,52 (0,415) [-0,55;1,60]
<b>Interaktions- test<sup>2</sup></b>					p=0,5913

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall;

<sup>1</sup>adjustierte Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert;<sup>2</sup>Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

Auf Basis der Studie D1680L00006 zeigte sich kein Hinweis ( $p=0,5913$ ) auf eine Modifikation des Behandlungseffektes in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe durch den Faktor Geschlecht in Hinblick auf eine Veränderung des Körpergewichts.

#### 4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1680L00006</b>				
24 Wochen				
Alter <65 Jahre				
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	101	62 (61,4)	2 (2,0)	1 (1,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	95	63 (66,3)	4 (4,2)	2 (2,1)
OR [95%-KI]		0,81 [0,45;1,45]	0,46 [0,08;2,57]	0,47 [0,04;5,21]
Alter ≥65 Jahre				
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	28	19 (67,9)	1 (3,6)	0 (0,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo+	33	28 (84,8)	3 (9,1)	1 (3,0)
OR [95%-KI]		0,38 [0,11;1,30]	0,37 [0,04;3,78]	0,38 [0,01;9,70]
Interaktionstest*		$I^2=16\%$ , $p=0,28$	$I^2=0\%$ , $p=0,88$	$I^2=0\%$ ; $p=0,92$

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; \*eigene Berechnung

Die Interaktionstests für die Studie D1680L00006 zeigten keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter im Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

**4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1680L00006</b>				
24 Wochen				
männlich				
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	80	53 (66,3)	3 (3,8)	0 (0,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	74	56 (75,7)	5 (6,8)	2 (2,7)
OR [95%-KI]		0,63 [0,31;1,28]	0,54 [0,12;2,33]	0,18 [0,01;3,81]
weiblich				
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	49	28 (57,1)	0 (0,0)	1 (2,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo+	54	35 (64,8)	2 (3,7)	1 (1,9)
OR [95%-KI]		0,72 [0,33;1,60]	0,21 [0,01;4,53]	1,10 [0,07;18,14]
Interaktionstest*		I <sup>2</sup> =0%; p=0,80	I <sup>2</sup> =0%; p=0,59	I <sup>2</sup> =0%; p=0,39

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio;\*eigene Berechnung

Es ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht in Bezug auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

**4.3.1.3.2.11 Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
<b>D1680L00006</b>		
Nach 24 Wochen		
Alter <65 Jahre		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	101	0 (0,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	95	1 (1,1)
OR [95%-KI]		0,31[0,01;7,71]
Alter ≥65 Jahre		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	28	1 (3,6)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo+	33	2 (6,1)
OR [95%-KI]		0,57 [0,05;6,69]
Interaktionstest*		I <sup>2</sup> =0%; p=0,77

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Der Interaktionstest für die Studie D1680L00006 zeigte keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter der Patienten in Bezug auf kardiale Ereignisse.

**4.3.1.3.2.12 Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT**

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
<b>D1680L00006</b>		
Nach 24 Wochen		
männlich		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	80	0 (0,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	74	3 (4,1)
OR [95%-KI]		0,13 [0,01;2,50]
weiblich		
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	49	1 (2,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo+	54	0 (0,0)
OR [95%-KI]		3,37 [0,13;84,70]
Interaktionstest*		I <sup>2</sup> =53%; p=0,14

\*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Es ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Aufgrund der sehr niedrigen Ereigniszahlen ergibt sich jedoch aus der Interaktion kein Einfluss auf die Gesamtinterpretation der Populationsergebnisse.

#### 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.*

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene placebokontrollierte randomisierte klinische Studie D1680L00006 war eine Zulassungsstudie der Phase IIIb für Saxagliptin. Im Folgenden sollen die Ergebnisse nochmal zusammenfassend betrachtet werden:

Bezüglich des **Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle** (HbA1c) ergab sich nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -0,66% [-0,86;-0,47]). Die Analyse mit dem Repeated-Measures Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse. Die unterstützende Wirksamkeitsmessung (Anteil von Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender glykämischer Kontrolle abgebrochen haben) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich hinsichtlich der in Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren Alter und Geschlecht keine Hinweise auf Effektmodifikation, beide Interaktionstests zeigten p-Werte >0,2.

Die Resultate bzgl. des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurden zur Interpretation des patientenrelevanten Endpunktes Hypoglykämien herangezogen.

Bezüglich der Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (patientenberichtet bzw. durch Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dL bestätigt) gab es nach 24 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (patientenberichtet: OR [95%-KI]: 1,68 [0,67;4,21], bestätigt: 5,04 [0,24;106,00]).

Bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $p=0,13$ ), jedoch gab es in keiner der beiden Subgruppen einen Behandlungsunterschied zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen. Daher ändert sich das Ergebnis bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien anhand der Gesamtpopulation nicht.

Beim kombinierten Endpunkt Erreichen des HbA1c-Zielwerts ( $<6,5\%/<7\%$ ) ohne Auftreten von Hypoglykämien ergab sich folgendes Ergebnis: In der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe erreichten signifikant mehr Patienten einen HbA1c-Wert unter 6,5%, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist

(OR [95%-KI]: 11,95 [1,52;93,99]). Auch bei der Betrachtung von HbA1c <7% ohne Auftreten von Hypoglykämien ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 5,24 [2,20;12,47]).

Hinweise auf Effektmodifikationen durch Alter und Geschlecht ergaben sich für die Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien nicht.

Bezüglich der **Gewichtsveränderung** konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Placebo beobachtet werden (MWD [95%-KI]: 0,71 kg [0,19;1,23]).

Für die Gewichtsveränderung zeigten sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter und Geschlecht, beide Interaktionstests ergaben p-Werte >0,2.

Zusammenfassend zeigte sich im Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo keine statistisch signifikant erhöhte **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** (OR [95%-KI]: 0,69 [0,41;1,16], keine signifikant erhöhte **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (OR [95%-KI]: 0,41 [0,10;1,63] und keine statistisch signifikant erhöhte **Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse** 0,33 [0,03;3,17]).

Es ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen durch Alter und Geschlecht für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Beim Auftreten von **kardialen Ereignissen** ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,33 [0,03;3,17]).

Bezüglich des Faktors Alter zeigte sich für kardiale Ereignisse kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für den Faktor Geschlecht ergaben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation (p=0,14). Die Anzahl der Ereignisse ist jedoch sehr klein, sodass die Interaktion keinen Einfluss auf die Gesamtinterpretation der Populationsergebnisse hatte.

## 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

Tabelle 4-55: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D1680L00006 (CV181117)	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vorbehandlung (Metformin und ein Sulfonylharnstoff in der jeweils maximalen verträglichen Dosis) +Saxagliptin (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 4-55 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 4-55 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: 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. Darüber hinaus beträgt die Studiendauer nur sechs Wochen.

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

#### 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Da trotz einer umfassenden bibliografischen Literaturrecherche zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin+Metformin keine adäquate Evidenz erbracht werden konnte, wurde die Suchstrategie auf Humaninsulin-Monotherapie und Insulinanaloge+Metformin ausgeweitet. Insulinanaloge werden von den deutschen Diabetes-Leitlinien neben Humaninsulin als Möglichkeit einer flexibleren, individuellen Blutzuckereinstellung weiter empfohlen, obwohl ein zusätzlicher Nutzen gegenüber Humaninsulin nicht belegt werden konnte (IQWiG, 2005; AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Auf eine zusätzliche Erweiterung der Einschlusskriterien auf inhalierbares Humaninsulin wurde verzichtet, da das entsprechende Produkt seit 2007 weltweit vom Markt genommen wurde.

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 24.01.2013 nach randomisierten, kontrollierten Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin+Insulin erzielte insgesamt 4216 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=1266) wurden die verbleibenden 2950 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 2931 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 19 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 16 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-B, Tabelle 4-108). Ausschlussgründe: falsche Intervention, falsche Vergleichstherapie, keine relevanten Endpunkte, Studiendauer).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie drei relevante Publikationen (Calle-Pascual et al., 1995; Malone et al., 2003; Kvapil et al., 2006).

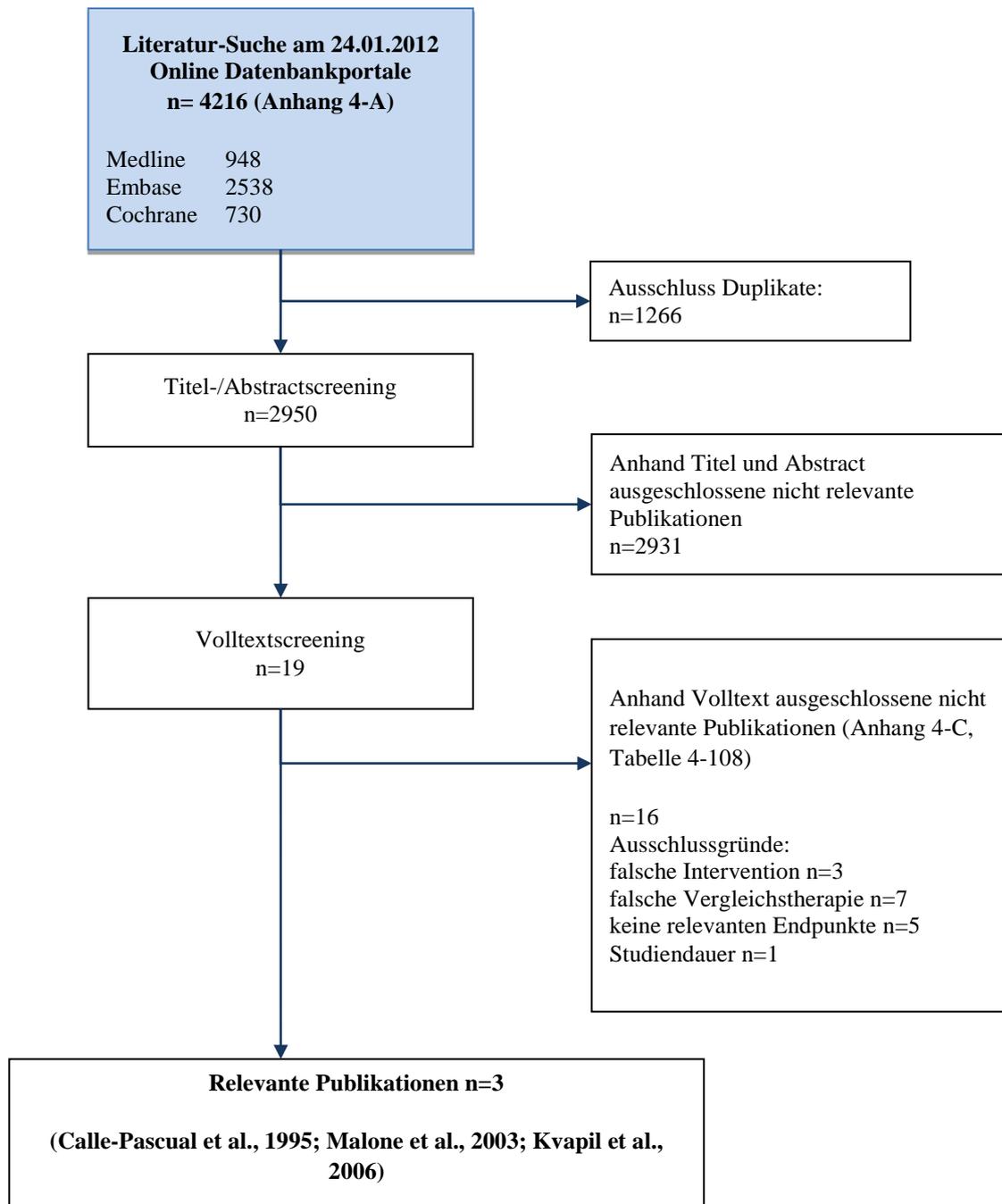


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Bibliografische Literaturrecherche zur 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 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 994 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 2 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 0 nicht den gesetzten Anforderungen (Anhang 4-C, Tabelle 4-109).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 2 relevante Publikationen. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die Publikationen von (*Hermansen et al., 2007*; *Owens et al., 2011*).

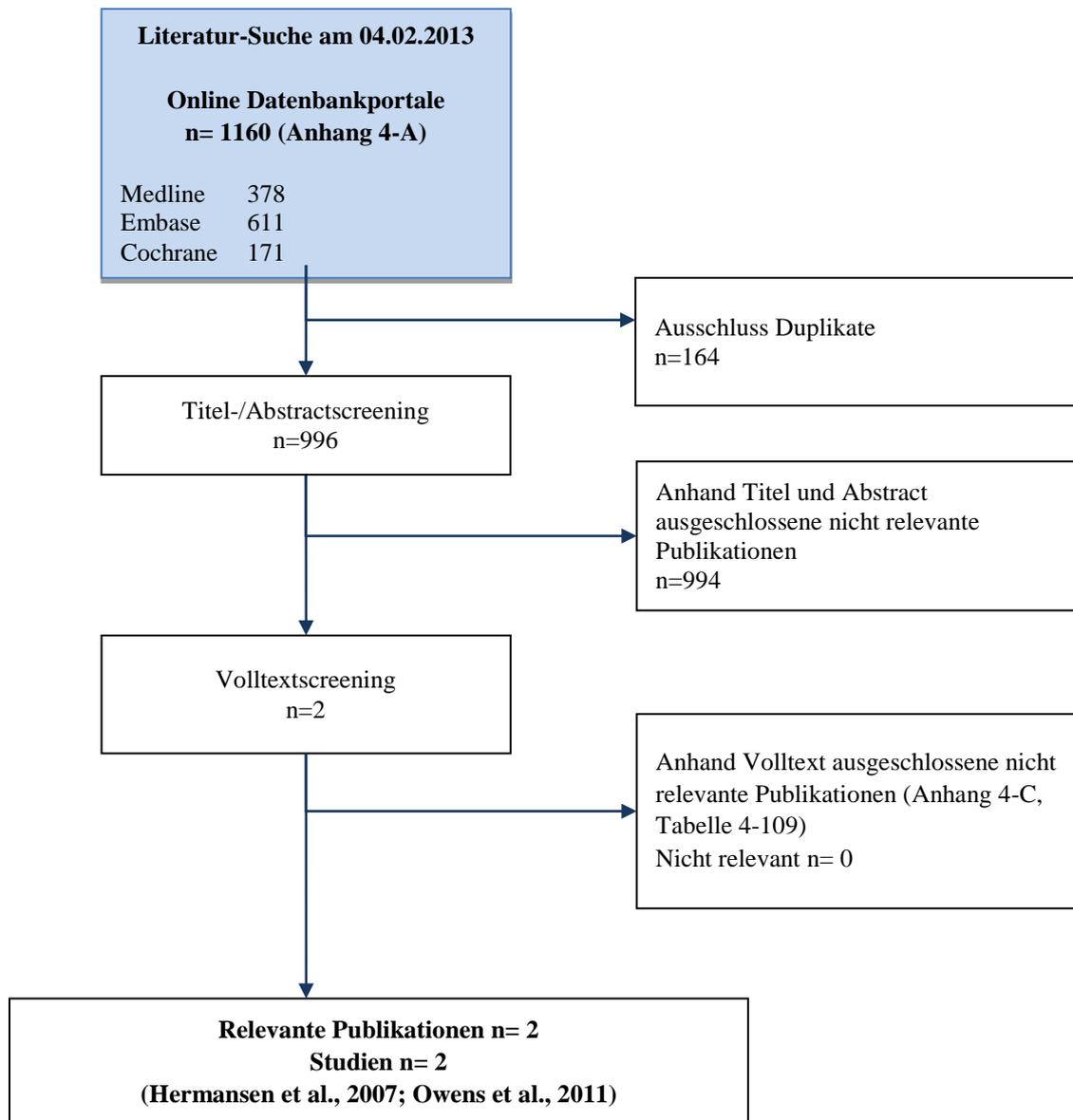


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie

#### 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 4-55) 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.

Die für indirekte Vergleiche verwendeten Studien aus der Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Tabelle 4-7 aufgeführt.

### **Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Von den Studien aus der Studienregistersuche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt keine die in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien.

### **Indirekter Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren**

Tabelle 4-57: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der alternativen Vergleichstherapie

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate<sup>a</sup>)</b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.<sup>b</sup>)</b>
Owens 2011	clinicaltrials.gov [NCT00602472] (ClinicalTrials.gov, 2013b)	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 aus den einzelnen Suchschritten**

Tabelle 4-58: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel</b>						
<b>D1680L000 06 (CV181117)</b>	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010a)	ja [NCT01128153] (ClinicalTrials.gov, 2013c)	nein
<b>placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>Calle-Pascual</b>	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Calle-Pascual et al., 1995)
<b>Kvapil</b>	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Kvapil et al., 2006)
<b>Malone</b>	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Malone et al., 2003)
<b>placebokontrolliert, alternative Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>Hermansen</b>	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Hermansen et al., 2007)
<b>Owens</b>	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov [NCT00602472] (ClinicalTrials.gov, 2013b)	ja (Owens et al., 2011)
<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>						

#### **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.*

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

Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1680L00006	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Kombination von Metformin- und Sulfonylharnstoffthe- rapie haben (HbA1c- Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ bei der ersten Visite)	Metformin+ Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin (5 mg) (n=129) Metformin+ Sulfonylharnstoff+ Placebo (n=128)	Screening Periode: 2 Wochen vor Randomisierung Behandlung: 24 Wochen	International 06/2010 – 06/2011	<b>Primäres Ziel:</b> Veränderung des HbA1c (ausgehend vom Ausgangswert) <b>Weitere patientenrelevante Ziele:</b> Gewichtsverän- derung Unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>						
Calle-Pascual 1995	vergleichende Studie	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Insulin-Zn 0,3 IU/kg (n=12) Metformin 850 mg/Tag+ Sulfonylharnstoff (n=12) Acarbose 3x100 mg/Tag+ Sulfonylharnstoff (n=12)	Behandlung: 4 Monate	k. A.	<b>Primärer Endpunkt:</b> HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Monat 4 <b>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</b> Änderung des Körpergewichtes unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Hypoglykämien
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs.Insulin+Metformin</b>						
Kvapil 2006	randomisierte, multinationale, Parallelstudie, offenes Label	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann	BIAsp 30 Mono (n=107) BIAsp 30+ Metformin (n=108) Glibenclamid+ Metformin (n=114)	Behandlung 16 Wochen	k. A.	<b>Primärer Endpunkt:</b> HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Monat 4 <b>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</b> Änderung des Körpergewichtes unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien
Malone 2003	randomisierte, multinationale Parallelstudie mit offenem Label	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit einem OAD in Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Insulin Lispro Mix+ Metformin (n=296) Glibenclamid+ Metformin (n=301)	Run-in Phase: 2 Wochen Behandlung: 16 Wochen	k. A.	<b>Primärer Endpunkt:</b> HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Monat 4 <b>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</b> Änderung des Körpergewichtes unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien

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
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>						
Hermansen 2007	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multinational	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit Glimepirid allein oder in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Sitagliptin 100 mg +Glimepirid ±Metformin (n=222) Placebo+Glimepirid± Metformin (n=219)	ggf. Dosisitration bis zu 4 Wochen und Dosisstabilisierung bis zu 10 Wochen Placebo Run-in: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen	International 04/2005 - 01/2007	<b>Primärer Endpunkt:</b> HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Woche 24 <b>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</b> Änderung des Körpergewichtes unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien
Owens 2011	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonyl-harnstoff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Linagliptin 5 mg+ Metformin+Sulfonyl harnstoff (n=792) Metformin+Sulfonyl harnstoff+Placebo (n=263)	Placebo Run-in: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen	International 02/2008 - 05/2009	<b>Primärer Endpunkt:</b> HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Woche 24 <b>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</b> Änderung im Körpergewicht unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien

RCT: Randomized Controlled Trial; OAD: Orales Antidiabetika; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; BIAsp: biphasisches Insulin Aspart

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristik a z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
D1680L00 006	Saxagliptin 5 mg oral tägl. + Metformin mit verlängerter Wirkstofffreigabe (XR) oder sofortiger Wirkstofffreigabe (IR) + Sulfonylharnstoff	Placebo oral tägl. + Metformin mit verlängerter Wirkstofffreigabe (XR) oder sofortiger Wirkstofffreigabe (IR) + Sulfonylharnstoff	-	<p>Patienten in der <b>Screening Periode</b> (Visite 1 bis Visite 3) hatten (seit mindestens 8 Wochen) eine stabile Kombination von Metformin (XR oder IR) und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepiride oder Glipizid). Die Dosis von Metformin sollte die maximale verträgliche Dosis sein (mind. 1500mg); die Dosis von dem Sulfonylharnstoff sollte ebenfalls die maximale verträgliche Dosis sein (mind. aber 50% der maximal empfohlenen Dosis).</p> <p><b>Randomisierung</b> bei Visite 3: Sulfonylharnstoff +Metformin (gleiche Dosen wie bei der ersten Visite) +Saxagliptin (5 mg täglich oral) versus Sulfonylharnstoff+Metformin (gleiche Dosen wie beim ersten Visite)+Placebo (täglich oral)</p> <p>Während der <b>Behandlungsphase</b> sollte die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff konstant bleiben, konnte im Falle schwerer Hypoglykämien heruntertitriert werden [Nach Randomisierung (Visite 3) wird entweder eine 5 mg Saxagliptin-Tablette oder eine Placebo-Tablette doppelblind morgens als Zusatztherapie zu Metformin und Sulfonylharnstoff</p>

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristik a z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
				verabreicht. Saxagliptin oder Placebo und Metformin und Sulfonylharnstoff werden oral zu den Mahlzeiten, möglichst zur selben Tageszeit genommen.]
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin oder Metformin+Insulin</b>				
Calle-Pascual 1995	Insulin-Zn 0,3 IU/kg einmal täglich	Metformin 850 mg/Tag einmal täglich + Sulfonylharnstoff	Acarbose dreimal 100 mg/Tag + Sulfonylharn- stoff	Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoff in der maximalen Dosierung über mindestens sechs Monate
Kvapil 2006	BIAsp 30 Anfangsdosis: 0,3 U/kg täglich, verteilt auf zweimal täglich Hochtitrierung alle 1- 7 Tage in Schritten von 2-4 U pro Injektion	BIAsp 30 Anfangsdosis: 0,2 U/kg täglich, verteilt auf zweimal täglich Hochtitrierung alle 1- 7 Tage in Schritten von 2-4 U pro Injektion + Metformin ca. 1660 mg (500- 3000 mg) pro Tag	Glibenclamid Anfangsdosis. 1,75 mg einmal täglich Hochtitrierung alle 3-7 Tage in 1,75 mg Schritten bis zu einen Maximum von 10,5 mg + Metformin ca. 1660 mg (500- 3000 mg) pro Tag	Vorbehandlung mit Metformin mindestens 850 mg pro Tag für mindestens einen Monat
Malone 2003	Insulin Lispro Mix (25% Insulin Lispro und 75% NPL): Dosititrierung um Nüchtern- Blutzuckerspiegel von <7 mmol/l und 2 Std-Werte nach dem Essen von <10 mmol/l zu erreichen ohne die Hypoglykämie- frequenz zu erhöhen + Metformin Dosierung 1500 - 2550 mg/Tag	Glibenclamid Dosis angepasst an Nüchtern- Blutzuckerspiegel von <7 mmol/l + Metformin Dosierung 1500 - 2550 mg/Tag	-	Vorbehandlung mit Metformin oder Sulfonylharnstoff der 2. Generation für mindestens 3 Monate Run-in Phase für 2 Wochen mit Glibenclamid oder Metformin

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristik a z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>				
Hermansen 2007	Sitagliptin 100 mg einmal täglich oral + Glimepirid $\geq 4$ - $\leq 8$ mg/Tag $\pm$ Metformin $\geq 1500$ - 3000 mg/Tag	Placebo einmal täglich oral + Glimepirid $\geq 4$ - $\leq 8$ mg/Tag $\pm$ Metformin $\geq 1500$ - 3000 mg/Tag	-	zweiwöchige Placebo Run- in Phase für Patienten, die bereits mindestens 10 Wochen eine stabile Dosis Glimepirid $\pm$ Metformin einnahmen und einen HbA1c von $\geq 7,5$ - $\leq 10,5\%$ hatten  davor Dosis-Titrations- Phase von bis zu 4 Wochen und Dosis-stabilisierungs- Phase von bis zu 10 Wochen für die anderen Patienten
Owens 2011	Linagliptin 5 mg einmal täglich oral + Metformin+Sulfonyl- harnstoff	Placebo einmal täglich oral + Metformin+Sulfonyl- harnstoff	-	zweiwöchige Placebo Run- in Phase

BIAsp: biphasisches Insulin Aspart; NPL: Neutrales Protamin Lispro; IR: Immediate release; XR: Extended release

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Alter (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
<b>D1680L00006</b>					
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	129	57,2 (9,55)	38,0/62,0	29,4 (5,26)	82,4 (19,86)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	128	56,8 (11,49)	42,2/57,8	29,1 (4,93)	80,3 (18,47)
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>					
Calle-Pascual 1995					
Insulin-Zn	12	67,8 (8,9)	50,0/50,0	26,1 (3,4)	64,5 (11,5)
Metformin+Sulfonylharnstoff	12	k. A.	50,0/50,0	27,8 (2,8)	73,9 (8,4)
Acarbose+Sulfonylharnstoff <sup>oo</sup>	12	64,3 (12,6)	50,0/50,0	29,1 (5,7)	75,2 (15,3)
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>					
Kvapil 2006					
Insulin* <sup>oo</sup>	107	55,2 (10,3)	53,3/46,7	30,9 (4,5)	87,3 (16,5)
Insulin*+Metformin	108	56,4 (9,0)	50,9/49,1	30,4 (4,0)	85,1 (15,1)
Glibenclamid+Metformin	114	58,1 (8,8)	54,4/45,6	30,5 (4,4)	84,0 (13,4)
Malone 2003					
Insulin**+Metformin	296	58,0 (8,8)	43/57	29,8 (4,4)	83,0 (15,2)
Glibenclamid+Metformin	301	59,0 (9,3)	51/49	29,6 (4,5)	81,7 (15,7)
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>					
Hermansen et al. 2007					
Glimepirid±Metformin+Sitagliptin <sup>oo</sup>	222	56,6 (9,6)	47,3/52,7	31,2 (6,3)	86,5 (21,1)
Glimepirid+Sitagliptin <sup>o oo</sup>	106	54,4 (10,3)	47,2/52,8	31,0 (6,7)	85,8 (22,5)
Glimepirid+Metformin+Sitagliptin <sup>o</sup>	116	56,6 (8,8)	47,4/52,6	31,3 (5,9)	87,2 (19,7)
Glimepirid±Metformin+Placebo <sup>oo</sup>	219	56,5 (9,6)	46,6/53,4	30,7 (6,3)	85,9 (21,8)
Glimepirid+Placebo <sup>o oo</sup>	106	55,2 (10,2)	45,3/54,7	30,7 (6,4)	85,1 (22,6)
Glimepirid+Metformin+Placebo <sup>o</sup>	113	57,7 (8,9)	47,8/52,2	30,7 (6,2)	86,7 (21,1)
Owens 2011					
Metformin+Sulfonylharnstoff+Linagliptin	792	58,3 (9,9)	53,2/46,8	28,4 (4,8)	76,5 (16,8)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	263	57,6 (9,7)	51,7/48,3	28,2 (4,5)	76,8 (16,8)

SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index; BIAsp: biphasisches Insulin Aspart;

\* BIAsp \*\* Insulin lispro mixture (25% Insulin lispro und 75% NPL)

<sup>o</sup> jeweils Teilpopulation der vorhergehenden Behandlungsgruppe <sup>oo</sup> Diese Behandlungsgruppen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)</b>	<b>Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)</b>
<b>D1680L00006</b>			
Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin	129	8,4 (0,9)	n.b.
Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo	128	8,2 (0,8)	n.b.
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>			
<b>Calle-Pascual 1995</b>			
Insulin-Zn	12	9,1 (1,6)	k. A.
Metformin+Sulfonylharnstoff	12	9,2 (1,6)	k. A.
Acarbose+Sulfonylharnstoff <sup>oo</sup>	12	9,5 (2,4)	k. A.
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>			
<b>Kvapil 2006</b>			
Insulin* <sup>oo</sup>	107	9,6 (1,5)	8,2 (7,1)
Metformin+Insulin*	108	9,3 (1,3)	6,7 (5,7)
Metformin+Glibenclamid	114	9,4 (1,4)	8,1 (6,2)
<b>Malone 2003</b>			
Metformin+Insulin	296	9,17 (1,50)	8,0 (5,8)
Metformin+Glibenclamid	301	9,27 (1,55)	7,4 (5,4)
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>			
<b>Hermansen et al. 2007</b>			
Glimepirid±Metformin+Sitagliptin <sup>oo</sup>	222	8,34 (0,76)	8,3 (5,5)
Glimepirid+Sitagliptin <sup>o oo</sup>	106	8,42 (0,79)	7,2 (5,0)
Glimepirid+Metformin+Sitagliptin <sup>o</sup>	116	8,27 (0,73)	9,3 (5,7)
Glimepirid±Metformin+Placebo <sup>oo</sup>	219	8,34 (0,74)	9,3 (6,3)
Glimepirid+Placebo <sup>o oo</sup>	106	8,43 (0,80)	8,0 (6,5)
Glimepirid+Metformin+Placebo <sup>o</sup>	113	8,26 (0,68)	10,6 (6,8)
<b>Owens et al. 2011</b>			
Metformin+Sulfonylharnstoff +Linagliptin	792	8,15 (0,03)	<1 Jahr: 3,1%, >1-5 Jahre: 23,8%, >5 Jahre: 73,1%
Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo	263	8,14 (0,05)	<1 Jahr: 1,9%, >1-5 Jahre: 24,4%, >5 Jahre: 73,3%

SD: Standardabweichung; n.b. nicht berechenbar; k. A. keine Angabe; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; <sup>o</sup> jeweils Teilpopulation der vorhergehenden Behandlungsgruppe <sup>oo</sup>Diese Behandlungsgruppen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Anzahl der Studienabbrecher n (%)	Patienten mit Notfallmedikation
<b>D1680L00006</b>			
Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin	129	16 (12,4)	n.b.
Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo	128	15 (11,7)	n.b.
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>			
<b>Calle-Pascual 1995</b>			
Insulin-Zn	12	0 (0)	n.b.
Metformin+Sulfonylharnstoff	12	0 (0)	n.b.
Acarbose+Sulfonylharnstoff <sup>oo</sup>	12	0 (0)	n.b.
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>			
<b>Kvapil 2006</b>			
Insulin* <sup>oo</sup>	107	2 (1,87)	n.b.
Metformin+Insulin*	108	3 (2,78)	n.b.
Metformin+Glibenclamid	114	5 (4,39)	n.b.
<b>Malone 2003</b>			
Metformin+Insulin	296	25 (8,4)	n.b.
Metformin+Glibenclamid	301	29 (9,6)	n.b.
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>			
<b>Hermansen et al. 2007</b>			
Glimepirid±Metformin+Sitagliptin <sup>oo</sup>	222	37 (16,67)	11,3%, n=25
Glimepirid+Sitagliptin <sup>oo</sup>	106	23 (21,70)	k. A.
Glimepirid+Metformin+Sitagliptin <sup>o</sup>	116	14 (12,07)	k. A.
Glimepirid±Metformin+Placebo <sup>oo</sup>	219	40 (18,26)	24,7%, n=54
Glimepirid+Placebo <sup>oo</sup>	106	19 (17,92)	k. A.
Glimepirid+Metformin+Placebo <sup>o</sup>	113	21 (18,58)	k. A.
<b>Owens et al. 2011</b>			
Metformin+Sulfonylharnstoff +Linagliptin	792	58 (7,32)	5,4%
Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo	263	21 (7,98)	13,0%

n.b. nicht berechenbar; k. A. keine Angabe; <sup>o</sup> jeweils Teilpopulation der vorhergehenden Behandlungsgruppe <sup>oo</sup> Diese Behandlungsgruppen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.

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

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie D1680L00006 wurden erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Gabe von Metformin und Sulfonylharnstofftherapie

haben. Der HbA1c-Wert lag beim ersten Besuch  $\geq 7\%$  und  $\leq 10\%$ . Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 24.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen sind ähnlich. Das mittlere Alter betrug in den Behandlungsgruppen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo 57,2 Jahre bzw. 56,8 Jahre. Der Anteil der Frauen lag bei 38,0% bzw. 42,2%. Auch für die mittleren BMI-Werte (29,4 kg/m<sup>2</sup> und 29,1 kg/m<sup>2</sup>), das mittlere Gewicht (82,4 kg und 80,3 kg) und den HbA1c-Wert (8,4% und 8,2%) konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Auch der Anteil der Studienabbrecher war in der Saxagliptin-Behandlungsgruppe vergleichbar mit der Placebo-Gruppe (12,4% bzw. 11,7%).

#### **Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin:**

In die Studie von Calle-Pascual 1995 wurden insgesamt 36 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker durch eine mindestens sechsmonatige Therapie mit Sulfonylharnstoff in der maximalen Dosierung nicht ausreichend kontrolliert war. In der viermonatigen Behandlungsdauer wurden drei Therapiemöglichkeiten verglichen. Eine Gruppe erhielt Insulin-Zn, eine Gruppe wurde mit Metformin+Sulfonylharnstoff und die dritte Gruppe mit Acarbose+Sulfonylharnstoff behandelt. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert zu Woche 16.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen sind mit Ausnahme des Ausgangsgewichts / BMI ähnlich. In der Insulin-Behandlungsgruppe lag das Gewicht im Mittel bei 64,5 kg und in der Metformin+Sulfonylharnstoff bei 73,9 kg.

#### **Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin:**

Die Studie von Kvapil et al. 2006 ist eine multinationale, randomisierte Parallelstudie mit offenem Studiendesign, in die erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen wurden, deren Blutzucker unter Therapie mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert war. Die Dauer der Studie war 16 Wochen, in der bei drei Therapiemöglichkeiten miteinander verglichen wurden. Die erste Gruppe erhielt zweimal täglich biphasisches Insulin Aspart 30 in Monotherapie, die zweite Gruppe biphasisches Insulin Aspart 30 zusammen mit Metformin und die dritte Gruppe Glibenclamid mit Metformin. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 16.

In dieser Studie waren die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich, so lag das mittlere Alter zwischen 55,2 und 58,1 Jahren, das mittlere Gewicht zwischen 84,0 bis 87,3 kg und der mittlere Baseline HbA1c-Wert zwischen 9,3 und 9,6%.

In die multinationale, randomisierte Parallelstudie mit offenem Design von Malone et al. 2003 wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker

unter Monotherapie mit einem OAD nicht ausreichend kontrolliert war. In einer 16-wöchigen Behandlungsdauer wurde die glykämische Kontrolle unter einer Behandlung mit Metformin+Insulin Lispro Mix mit der unter Behandlung mit Metformin+Glibenclamid verglichen. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 16.

Auch in dieser Studie gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika. Die eingeschlossenen Patienten waren zwischen im Mittel 58 bzw. 59 Jahre alt, hatten ein mittleres Gewicht von 81,7 bis 83,0 kg und einen HbA1c-Baseline-Wert von 9,17 bzw. 9,27%.

Durch die Vergleichbarkeit des Studiendesign und der eingeschlossenen Patientenpopulation können die Studien Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 bei passender Operationalisierung der Endpunkte in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

Unterschiede von den Publikation Calle-Pascual et al. 1995 , Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 zur Studie D1680L00006 gab es bezüglich des Studiendesign (verblindet versus offen) und Studiendauer (16 versus 24 Wochen). Zu beachten ist auch der Unterschied in den Baseline-HbA1c-Wert zwischen den Publikation und der Studie D1680L00006. Bei den Publikationen lag dieser zwischen 9,1 und 9,6% und in Studie D1680L00006 lag der HbA1c-Ausgangswert zwischen 8,2 und 8,4%.

#### **Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor:**

Die Studie von Hermansen et al. 2007 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Parallelstudie, in der erwachsene Patienten ( $\geq 18$  und  $\leq 75$  Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker (HbA1c  $\geq 7,5\%$  und  $\leq 10,5\%$ ) unter Glimperid-Monotherapie oder in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert war, untersucht wurden. In der 24-wöchigen Behandlungsdauer wurde Sitagliptin vs. Placebo zusätzlich zur Therapie mit Glimperid±Metformin verglichen. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 24. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen waren ähnlich

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelstudie von Owens et al. 2011 wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  und  $\leq 80$  Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren Blutzucker mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert war. Die Studie verglich während einer 24-wöchigen Behandlungsdauer Linagliptin vs. Placebo zusätzlich zur Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 24. Auch in dieser Studie waren die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich.

Beide Studien sind sowohl in Studiendesign, Studienpopulation und Studiendauer vergleichbar, daher können die beiden Studien bei gleicher Operationalisierung der Endpunkte zusammengefasst werden.

Bedeutame Unterschiede zwischen der Studie D1680L00006 und den Publikation Hermansen et al. 2001 und Owens et al. 2011 in Bezug auf Studiendauer, Population und Studiendesign gibt es nicht.

#### 4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-64: 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			
D1680L00006	siehe 4.3.1.2.2						
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>							
Calle-Pascual 1995	nein	nein	nein	nein	unklar*	nein	hoch
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>							
Kvapil 2006	ja	nein	nein	nein	unklar*	nein	hoch
Malone 2003	ja	nein	nein	nein	unklar*	nein	hoch
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>							
Hermansen 2007	ja	ja	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Owens 2011	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.

Für alle zu beurteilenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft werden kann, da die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar alle mit Ausnahme von Calle-Pascual et al., 1995 randomisiert durchgeführt wurden, jedoch nicht verblindet gewesen sind.

Für die DPP-4-Studien erfolgte die Gruppenzuteilung jeweils verdeckt, sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet (doppelblind) und es gab auch 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.

**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 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Gesamtmortalität
D1680L00006	ja	ja	ja	nein	nein
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>					
Calle-Pascual et al., 1995	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin oder Metformin+Insulin</b>					
Kvapil et al., 2006	ja	ja	nein	nein	nein
Malone et al., 2003	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>					
Hermansen et al., 2007	ja	ja	ja	nein	nein
Owens et al., 2011	ja	ja	ja	nein	nein

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Hyperosmolare Komata	Stationäre Behandlungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)
D1680L00006	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>					
Calle-Pascual et al., 1995	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin oder Metformin+Insulin</b>					
Kvapil et al., 2006	nein	nein	nein	nein	ja
Malone et al., 2003	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>					
Hermansen et al., 2007	nein	nein	nein	nein	ja
Owens et al., 2011	nein	nein	nein	nein	ja

Da trotz einer umfassenden bibliografischen Literaturrecherche zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Humaninsulin keine adäquate Evidenz erbracht werden konnte, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Humaninsulin-Monotherapie und Metformin+Insulinanaloga ausgeweitet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

Im Folgenden soll der indirekte Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie) und der alternativen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) dargestellt werden.

- Für den indirekten Vergleich gegen Insulin-Monotherapie nach 16 Wochen wurde eine Studie identifiziert (Calle-Pascual et al., 1995).
- Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin+Insulin wurde ein indirekter Vergleich mit den Studien von Kvapil et al., 2006 und Malone et al., 2003 (wenn möglich gepoolt) nach 16 Wochen durchgeführt.
- Für die alternative Vergleichstherapie sollen zunächst beide Studien mit den verschiedenen DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Linagliptin) gepoolt werden und dann die Studie von Hermansen et al., 2007 mit Sitagliptin als Leitsubstanz separat betrachtet werden (jeweils nach 24 Wochen).

#### **4.3.2.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – indirekte Vergleiche aus RCT**

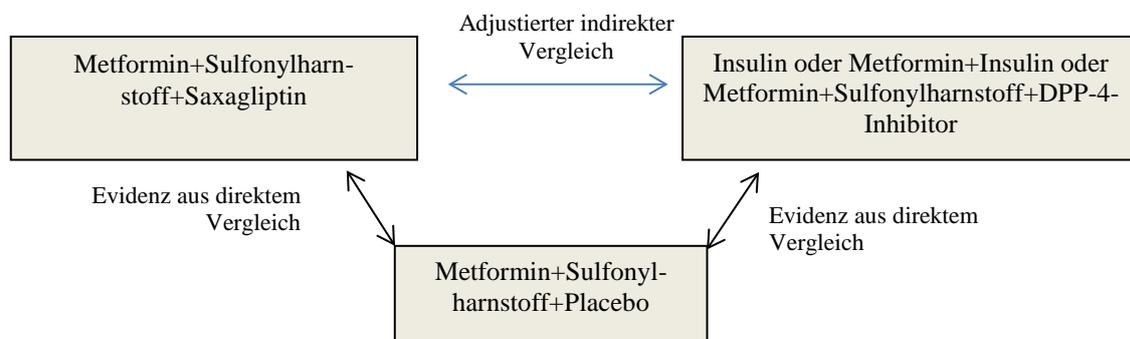
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der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

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

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin oder Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Metformin+Sulfonylharnstoff (+Placebo)	Insulin oder Metformin+Insulin	Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor
1	D1680L00006	•	•		
3	Calle-Pascual et al., 1995 Kvapil et al., 2006 Malone et al., 2003		• • •	• • •	
2	Hermansen et al., 2007 Owens et al., 2011		• •		• •

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 4-68: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle HbA1c

Studie	Operationalisierung
D1680L00006	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>	
Calle-Pascual et al. 1995	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn um Zeitpunkt 16 Wochen
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>	
Kvapil et al. 2006	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn um Zeitpunkt 16 Wochen
Malone et al. 2003	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn zum Zeitpunkt 16 Wochen
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>	
Hermansen et al., 2007	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn um Zeitpunkt 24 Wochen
Owens et al., 2011	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn um Zeitpunkt 24 Wochen

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

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

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

Tabelle 4-69: 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
D1680L00006	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1					
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>						
Calle-Pascual et al., 1995	hoch	nein	nein**	unklar*	ja	hoch
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin oder Metformin+Insulin</b>						
Kvapil et al., 2006	hoch	ja	ja	unklar*	nein	hoch
Malone et al., 2003	hoch	ja	ja	unklar*	nein	hoch
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>						
Hermansen et al., 2007	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Owens et al., 2011	niedrig	ja	ja	unklar *	nein	niedrig

\* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht); \*\* geringe Fallzahl

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) für alle Insulin-Studien als hoch bewertet, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine endpunktspezifische Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch eine geringe Fallzahl in Studien kann eine Verzerrung verursachen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) für beide Studien mit DPP-4-Inhibitor-Therapie als niedrig bewertet, da der Endpunkterheber jeweils verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war und es auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren gab. 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. Für die RCT, die einen DPP-4-Inhibitor eingeschlossen haben, sowie für alle Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine Studienberichte vor. Explizite Hinweise auf

eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Studien.

*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 4-70: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel: Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin				Komparator: Metformin+Sulfonylharnstoff				Zweckmäßige Vergleichstherapie: Insulin oder Metformin+Insulin bzw. alternative Vergleichstherapie: Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4- Inhibitor				Gruppen- unterschied % Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Aus- gangs- wert % Mittel- wert (SE/SD)	End- wert % Mittel- wert (SE/SD)	Ver- änder- ung % Mittel- wert (SE)	N	Aus- gangs- wert % Mittel- wert (SE/SD)	End- wert % Mittel- wert (SE/SD)	Ver- änder- ung % Mittel- wert (SE/SD)	N	Aus- gangs- wert % Mittel- wert (SE/SD)	End- wert % Mittel- wert (SE/SD)	Ver- änder- ung % Mittel- wert (SE/SD)	
<b>D1680L00006</b>													
<b>24 Wochen</b>	127	8,37 (0,075 <sup>a</sup> )	7,63 (0,089 <sup>a</sup> )	-0,74 (0,075 <sup>a</sup> )	127	8,17 (0,073 <sup>a</sup> )	8,12 (0,098 <sup>a</sup> )	-0,08 (0,074 <sup>a</sup> )					-0,66 (0,099) [-0,86;-0,47] <sup>^</sup>
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>													
<b>Calle-Pascual et al. 1995</b>					12	9,2 (1,6 <sup>b</sup> )	7,5 (1,4 <sup>b</sup> )	-1,7 (0,1119 <sup>a</sup> )*	12	9,1 (1,6 <sup>b</sup> )	7,3 (0,6 <sup>b</sup> )	-1,8 (0,11425 <sup>a</sup> )*	-0,10 (0,1599) [-0,41;0,21] <sup>^</sup>
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>													
<b>Kvapil et al. 2006</b>					114	9,4 (1,4 <sup>a</sup> )	n.b.	-1,7 (1,4 <sup>a</sup> )*	10 8	9,3 (1,3 <sup>a</sup> )	n.b.	-1,7 (1,3 <sup>a</sup> )*	0 <sup>oo</sup> [-0,36;0,36]
<b>Malone et al. 2003</b>					301	9,27 (1,55 <sup>b</sup> )	7,33 (1,14 <sup>b</sup> )	-1,98 (1,2 <sup>b</sup> )	29 6	9,17 (1,50 <sup>b</sup> )	7,29 (1,00 <sup>b</sup> )	-1,87 (1,35 <sup>b</sup> )	0,11 (0,1071) [-0,10;0,32] <sup>^</sup>
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>													
<b>Hermansen et al. 2007</b>					105	8,26 (0,68)		0,30 [0,14;0,45]	115	8,27 (0,73)		-0,59 [0,74;0,45]	-0,89 (0,1082) [-1,10;-0,68]
<b>Owens et al. 2011</b>					262	8,14 (0,05 <sup>a</sup> )	n.b.	-0,10 (0,05 <sup>a</sup> )	778	8,15 (0,03 <sup>a</sup> )	n.b.	-0,72 (0,03 <sup>a</sup> )	-0,62 (0,0583) [-0,73;-0,51]

---

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

KI: Konfidenzintervall; ° adjustiert nach Ausgangswert; <sup>a</sup> Standardfehler (SE); <sup>b</sup> Standardabweichung (SD); n.b. nicht berichtet; \* größere Streuungsmaß der Vorher-Nachher-Messung; ^ eigene Berechnung; °° in der Publikation nicht nach dem Ausgangswert adjustiert, dort ist die Gruppendifferenz: -0,2 (0,15) → daher eigene Schätzung / Berechnung

**Metformin+Sulfonylharnstoff versus Insulin:**

In der Publikation von Calle-Pascual et al., 1995, in der Humaninsulin mit Metformin+Sulfonylharnstoff verglichen wurde, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

**Metformin+Sulfonylharnstoff versus Metformin+Insulin:**

In den anderen 2 Publikationen (Kvapil 2006 et al., und Malone et al., 2003), die Metformin+Sulfonylharnstoff mit Metformin+Insulin vergleichen, fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Die Studien von Kvapil et al., 2006 und Malone et al., 2003 wurden in eine Metaanalyse eingeschlossen.

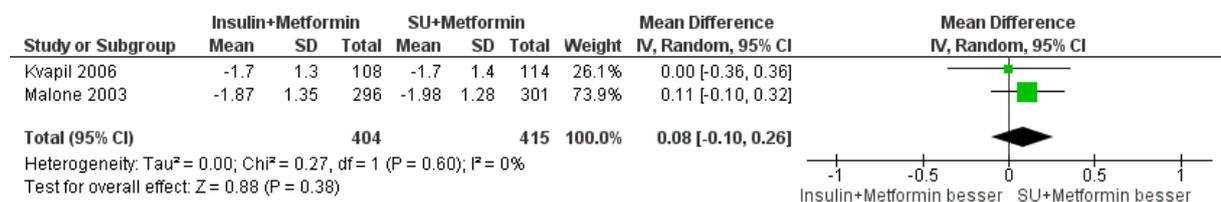


Abbildung 4: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff auf den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Die Meta-Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied bei homogener Datenlage ( $I^2=0\%$ ,  $p=0,60$ ).

**Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor versus Metformin+Sulfonylharnstoff:**

In der Studie von Hermansen et al. 2007 zeigt die DPP-4-Inhibitor-Gruppe eine Senkung des HbA1c-Wertes um  $-0,59\%$ , wobei es eine Zunahme von  $0,30\%$  in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe gab. Dieser Behandlungsunterschied (MWD [95%-KI]:  $-0,89\%$  [ $-1,10; -0,68$ ]) ist statistisch signifikant.

In der Studie von Owens et al. 2011 ergab sich bezüglich der HbA1c-Veränderung ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von  $-0,62\%$  nach 24 Wochen zugunsten der DPP-4-Inhibitor-Gruppe. Dort zeigte sich nach 24 Wochen eine durchschnittliche Senkung des HbA1c-Wertes um  $-0,72\%$ . Der Behandlungsunterschied ist (MWD [95%-KI]:  $-0,62$  [ $-0,73; -0,51$ ]) statistisch nicht signifikant.

In der Metaanalyse wurden Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 berücksichtigt. Die Metaanalyse zeigte eine signifikant stärkere Senkung des HbA1c in der Gruppe, die DPP-4-Inhibitoren erhielt.

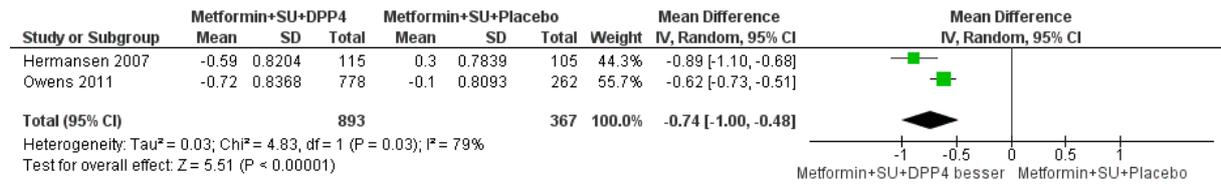


Abbildung 5: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Der Gesamtschätzer der Meta-Analyse zeigte eine signifikante Reduzierung des HbA1c-Wertes in der DPP-4-Inhibitor-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe bei einer heterogenen Datenlage. Die Einzelergebnisse der beiden Studien waren konsistent.

*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 Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie:*

### Ergebnisse des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin oder Metformin+Insulin:

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche

MWD (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo) (SE)	MWD (SE) des direkten Vergleiches (Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff)	MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin: HbA1c%
-0,66 (0,099)	-0,10 (0,1599) <sup>1</sup>	-0,56 [-0,93;-0,19]
	MWD (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff)	MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Insulin HbA1c%
-0,66 (0,099)	-0,08 (0,0096) <sup>2</sup>	-0,58 [-0,77;-0,38]

MWD: Mittelwertsdifferenz; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; <sup>1</sup> Effektschätzer von Calle-Pascual et al., 1995 (nach 16 Wochen)

<sup>2</sup> Effektschätzer der Meta-Analyse von Kvapil et al., 2006 und Malone et al 2003 (nach 16 Wochen)

Der indirekte Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin (D1680L00006 versus Calle-Pascual et al., 1995) ergab einen signifikanten Unterschied zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin.

Der indirekte Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Insulin (D1680L00006 versus Kvapil et al., 2006 bzw. Malone et al., 2003) ergab ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe.

### Ergebnisse des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche

MWD (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)	MWD (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor)	MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor HbA1c%
-0,66 (0,099)	-0,74 (0,1341) <sup>1</sup>	0,08 [-0,25;0,41]
-0,66 (0,099)	-0,89 (0,1082) <sup>2</sup>	0,23 [-0,06;0,52]

MWD: Mittelwertsdifferenz; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

<sup>1</sup> Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Hermansen et al., 2007 und Owens et al., 2011 (nach 24 Wochen)

<sup>2</sup> Effektschätzer von Hermansen et al., 2007 (Sitagliptin als Leitsubstanz)

Der indirekte Vergleich aus Studie D1680L00006 und dem Gesamtschätzer der Meta-Analyse von Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 zeigte kein signifikantes Ergebnis bezüglich der HbA1c-Senkung zwischen den Behandlungsgruppen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor / Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin (als Leitsubstanz)).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT

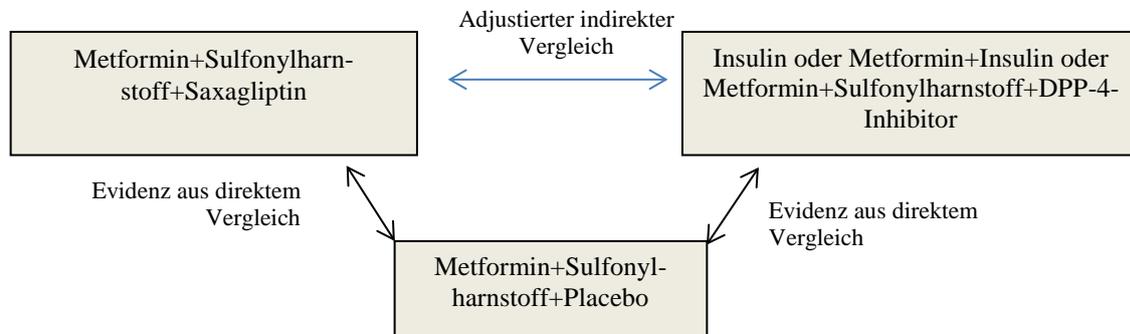
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

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

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin oder Metformin+Insulin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	Insulin oder Metformin+Insulin	Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor
1	D1680L00006	•	•		
3	Calle-Pascual et al., 1995 Kvapil et al., 2006 Malone et al., 2003		• • •	• • •	
2	Hermansen et al., 2007 Owens et al., 2011		• •		• •

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 4-74: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680L00006	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>	
Calle-Pascual et al., 1995	Blutzuckerwert <60 mg/dl oder ein Symptom, das auf Hypoglykämie hinweist
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin oder Metformin+Insulin</b>	
Kvapil et al., 2006	Patientenberichtete Hypoglykämien: symptomatisch Bestätigte Hypoglykämien: symptomatisch mit oder ohne Blutzuckerwert <2,8 mmol/l
Malone et al., 2003	Schwer: Patient konnte sich nicht selbst behandeln oder der Blutzuckerwert war <2,0 mmol/l
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>	
Hermansen et al., 2007	<u>Gesamt:</u> Durch den Patienten berichtete hypoglykämische Ereignisse (im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse) <u>Schwer:</u> Vom Studienarzt als schwer eingeschätzt oder Ereignisse, die medizinische Hilfe erforderten
Owens et al., 2011	<u>Gesamt:</u> Durch den Patienten berichtete hypoglykämische Ereignisse (im Rahmen der unerwünschten Ereignisse) <u>Schwer:</u> Ereignisse, die die Hilfe einer anderen Person erforderten, um Kohlenhydrate oder Glukagon zu verabreichen oder andere wiederbelebende Maßnahmen einzuleiten

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

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

Tabelle 4-75: 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
D1680L00006	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2					
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>						
Calle-Pascual et al., 1995	hoch	nein	nein**	unklar*	nein	hoch
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin oder Metformin+Insulin</b>						
Kvapil et al., 2006	hoch	nein	ja	unklar*	nein	hoch
Malone et al., 2003	hoch	nein	ja	unklar*	nein	hoch
<b>Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>						
Hermansen et al., 2007	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Owens et al., 2011	niedrig	ja	ja	unklar *	nein	niedrig

\* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht); \*\* geringe Fallzahl

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle Insulin-Studien wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Hypoglykämien als hoch bewertet, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine endpunktspezifische Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch eine geringe Fallzahl in einer Studie kann eine Verzerrung verursachen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Hypoglykämien für beide DPP-4-Inhibitor-Studien als niedrig bewertet, da der Endpunkterheber jeweils verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war und es auch keine sonstigen das

Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren gab. 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. Für die RCT, die einen DPP-4-Inhibitor eingeschlossen haben, sowie für alle Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine Studienberichte vor. Explizite Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Studien.

*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 4-76: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel: Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin		Komparator: Metformin+ Sulfonylharnstoff		Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. alternative Vergleichstherapie		Odds Ratio [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
<b>D1680L00006</b>							
Patientenberichtete Hypoglykämien 24 Wochen	129	13 (10,1)	128	8 (6,3)			1,68 [0,67;4,21] <sup>o</sup>
Bestätigte Hypoglykämien 24 Wochen	129	2 (1,6)	128	0 (0,0)			5,04 [0,24;106,00] <sup>o</sup>
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>							
Calle-Pascual et al., 1995 Patientenberichtete Hypoglykämie			12	2 (16,6)	12	1 (8,3)	0,45 [0,04;5,81]
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>							
Kvapil et al., 2006							
Patientenberichtete Hypoglykämie			114	23 (20,2)	108	22 (20,4)	1,01 [0,53;1,95]
Bestätigte Hypoglykämien			114	9 (7,9)	108	10 (9,3)	1,19 [0,46;3,05]
Malone et al., 2003 Schwere bestätigte Hypoglykämien			301	4 <sup>o</sup> (1,3)	296	3 <sup>o</sup> (1,0)	0,76 [0,17;3,43] <sup>o</sup>
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>							
<b>Hermansen et al., 2007</b>							
gesamt			113	1 (0,9)	116	19 (16,4)	21,94 [2,88;166,90] <sup>o</sup>
schwer			113	0	116	0	nicht berechenbar
<b>Owens et al., 2011</b>							
gesamt			263	39 (14,8)	792	180 (22,7)	1,69 [1,16;2,47]
schwer			263	13 (4,8)	792	21 (2,7)	0,52 [0,26;1,06] <sup>o</sup>

<sup>o</sup> eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

**Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff:**

Die Studie von Calle-Pascual et al., 1995 zeigt keinen signifikanten Unterschied bei der Gesamtzahl der Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

**Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff:**

In der Studie von Kvapil et al., 2006 ist die Gesamtzahl Hypoglykämien (bestätigt und patientenrelevant) ähnlich. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden.

In der Studie von Malone et al., 2003 ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zahl der schweren bestätigten Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung bezüglich der Berichterstattung der Hypoglykämien konnten diese nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

**Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor versus Metformin+Sulfonylharnstoff:**

In der Studie von Hermansen et al., 2007 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der Studie von Owens et al., 2011 ereignete sich bei 22,7% der Patienten in der Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor-Gruppe gegenüber 14,8% der Patienten in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe mindestens eine Hypoglykämie. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist signifikant. Demgegenüber zeigte sich bei der Anzahl der schweren Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der Metaanalyse wurde die Gesamtzahl der Hypoglykämien in den beiden Studien Hermansen et al., 2007 und Owens et al., 2011 berücksichtigt. Es zeigten sich dabei Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse ( $I^2=84%$ ,  $p=0,01$ ). Daher ist der Gesamtschätzer nicht interpretierbar.

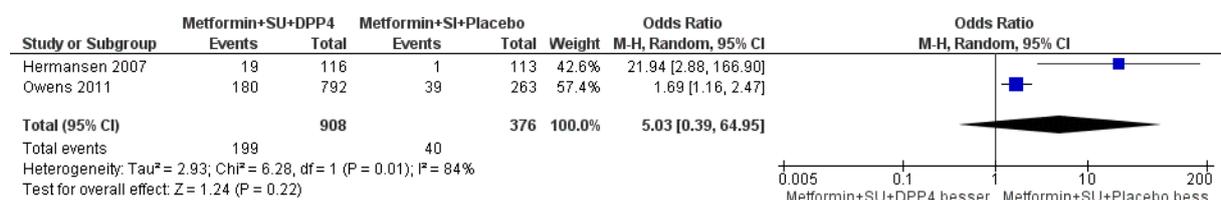


Abbildung 6: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt)

*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 Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie:*

### Ergebnisse des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin oder Metformin+Insulin:

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche

Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo)	Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches (Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff)	Odds Ratio [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin
<b>Patientenberichtete Hypoglykämien:</b>		
1,68 (0,4678)	0,45 (1,3003) <sup>1</sup>	3,70 [0,25;55,50]
	Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff)	Odds Ratio [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Insulin
1,68 (0,4678)	1,01 (0,3340) <sup>2</sup>	1,66 [0,54;5,12]
<b>Bestätigte Hypoglykämien:</b>		
	Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff)	Odds Ratio [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Insulin
5,04 (1,5542)	1,19 (0,4805) <sup>2</sup>	4,23 [0,17;102,65]

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall;

<sup>1</sup>Effektschätzer der Studie von Calle-Pasual et al., 1995 (nach 16 Wochen);

<sup>2</sup>Effektschätzer der Studie von Kvapil et al., 2006 (nach 16 Wochen)

Der indirekte Vergleich der Studie D1680L00006 und der Publikation von Calle-Pascual et al., 1995 ergab in Bezug auf den Endpunkt Patientenberichtete Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der zu bewertenden Therapie und der Vergleichstherapie Insulin.

Im indirekten Vergleich der Studie D1680L00006 und der Publikation von Kvapil et al., 2006 zeigte sich weder in Bezug auf den Endpunkt Patientenberichtete Hypoglykämien noch auf den Endpunkt Bestätigte Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin).

Die Publikation von Malone et al., 2003 konnte für den indirekten Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen nicht berücksichtigt werden.

### Ergebnisse des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche

Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)	Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)	Odds Ratio [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor
<b>Patientenberichtete Hypoglykämien:</b>		
1,68 (0,4678)	1,69 (0,1931) <sup>1</sup>	0,99 [0,38;2,68]
1,68 (0,4678)	21,94 (1,0353) <sup>2</sup>	0,08 [0,07;0,71]

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Effektschätzer von Owens et al., 2011 (nach 24 Wochen)

<sup>2</sup> Effektschätzer von Hermansen et al., 2007 (Sitagliptin als Leitsubstanz)

Der indirekte Vergleich der Studie D1680L00006 und der Publikationen von Hermansen et al., 2007 und Owens et al., 2011 ergab in Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien keine konsistenten Ergebnisse. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches mit Vorsicht zu interpretieren. So zeigte der indirekte Vergleich mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Linagliptin keinen signifikanten Unterschied, wohingegen der indirekte Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin einen signifikanten Unterscheid zugunsten von Saxagliptin zeigte.

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.

#### 4.3.2.1.3.3 Gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT

Im Folgenden werden zunächst die in den vorherigen Abschnitten 4.3.2.1.3.1 und 4.3.2.1.3.2 berichteten Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle sinnvoll beurteilt werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – indirekter Vergleich

Zeitpunkte	Studie(n)	Blutzuckerkontrolle	Hypoglykämien	Gesamtbeurteilung
<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo</b>				
24 /16 Wochen	D1680L00006 Calle-Pascual 1995	Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>				
24 / 16 Wochen	D1680L00006 Kvapil 2006 Malone 2003	Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
<b>Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>				
24 Wochen	D1680L00006 Hermansen 2007 Owens 2011	Kein Unterschied	Kein Unterschied*	Kein Zusatznutzen

Kein Unterschied: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen;

Nachteil: Statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin;

Vorteil: Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin;

\* im Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin ein Vorteil zugunsten von Saxagliptin

#### **Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin / Metformin+Insulin:**

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Wertes ergab sich im indirekten Vergleich von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber Insulin / Metformin+Insulin ein Vorteil in der Blutzuckersenkung für Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin. Bezüglich der Hypoglykämien zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

#### **Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor:**

Auch gegenüber der alternativen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor / Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin konnte das zu bewertende Arzneimittel (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin) keinen Unterschied zeigen.

#### 4.3.2.1.3.4 Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT

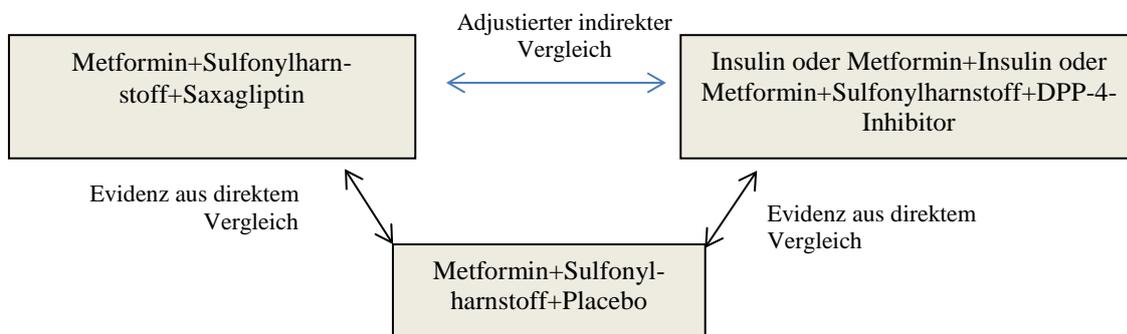
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.

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

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin oder Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	Insulin oder Metformin+Insulin	Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor
1	D1680L00006	•	•		
3	Calle-Pascual et al., 1995 Kvapil et al., 2006 Malone et al., 2003		• • •	• • •	
2	Hermansen et al., 2007 Owens et al., 2011		• •		• •

*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 4-81: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1680L00006	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>	
Calle-Pascual et al., 1995	Änderung des Gewichtes in kg nach 16 Wochen
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>	
Kvapil et al., 2006	Änderung des Gewichtes in kg nach 16 Wochen
Malone et al., 2003	Änderung des Gewichtes in kg nach 16 Wochen
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>	
Hermansen et al., 2007	Veränderung des Gewichtes in kg nach 24 Wochen
Owens et al., 2011	Veränderung des Gewichtes in kg nach 24 Wochen

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

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

Tabelle 4-82: 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
D1680L00006	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4					
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>						
Calle-Pascual et al., 1995	hoch	nein	nein**	unklar*	ja	hoch
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>						
Kvapil et al., 2006	hoch	nein	ja	unklar*	nein	hoch
Malone et al., 2003	hoch	nein	ja	unklar*	nein	hoch
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>						
Hermansen et al., 2007	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Owens et al., 2011	niedrig	ja	ja	unklar *	nein	niedrig

\* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht); \*\* geringe Fallzahl

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Insulin-Studien wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Gewichtsveränderung insgesamt als hoch bewertet, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine endpunktspezifische Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch eine geringe Fallzahl in Studien kann eine Verzerrung verursachen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Gewichtsveränderung für beide DPP-4-Inhibitor-Studien als niedrig bewertet, da der Endpunkterheber jeweils verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war und es auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren gab. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotential angenommen.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann mit hoher Sicherheit nur ausgeschlossen werden, wenn sowohl eine Publikation als auch der vollständige Studienbericht vorliegen. Für die RCT, die einen DPP-4-Inhibitor eingeschlossen haben, sowie für alle Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine Studienberichte vor. Explizite Hinweise auf

eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Studien.

*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 4-83: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel: Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin				Komparator: Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo				Zweckmäßige Vergleichstherapie: Insulin oder Metformin+Insulin bzw. alternative Vergleichstherapie: Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4- Inhibitor				Gruppen- unterschied kg Mittelwert (SE)
	N	Aus- gangs- wert kg Mittel- wert (SE/SD)	End- wert kg Mittel- wert (SE/SD)	Ver- ände- rung kg Mittel- wert <sup>o</sup> (SE)	N	Aus- gangs- wert kg Mittel- wert (SE/SD)	End- wert kg Mittel- wert (SE/SD)	Ver- änderung kg Mittel- wert <sup>o</sup> (SE/SD)	N	Aus- gangs- wert kg Mittel- wert (SE/SD)	End- wert kg Mittel- wert (SE/SD)	Ver- änderung kg Mittel- wert (SE/SD)	
<b>D1680L00006</b>													
<b>24 Wochen</b>	127	82,58 (1,762 <sup>b</sup> )	82,77 (1,750 <sup>b</sup> )	0,30 (0,200 <sup>a</sup> )	128	80,27 (1,628 <sup>b</sup> )	79,77 (1,633 <sup>b</sup> )	-0,41 (0,197 <sup>a</sup> )					0,71 (0,263) [0,19;1,23]
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>													
<b>Calle-Pascual et al., 1995</b>					12	73,9 (8,4 <sup>b</sup> )	72,6 (9,2 <sup>b</sup> )	-1,2 (1,9 <sup>b</sup> )	12	64,5 (11,5 <sup>b</sup> )	66,3 (9,8 <sup>b</sup> )	1,8 (2,9 <sup>b</sup> )	3,0 (1,0000) [1,04;4,96] <sup>o</sup>
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>													
<b>Kvapil et al., 2006</b>					114	84,0 (13,4 <sup>b</sup> )	n.b.	0,1 (3,4 <sup>b</sup> )*	108	85,1 (15,1 <sup>b</sup> )	n.b.	0,8 (3,4 <sup>b</sup> )*	0,7 [-0,19;1,59]
<b>Malone et al., 2003</b>					301	81,7 (15,7 <sup>b</sup> )	82,2 (15,4 <sup>b</sup> )	0,3 (2,8 <sup>b</sup> )	296	83,0 (15,2 <sup>b</sup> )	84,0 (15,1 <sup>b</sup> )	0,8 (3,4 <sup>b</sup> )	0,50 (0,2551) [-0,00;1,00] <sup>o</sup>
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>													
<b>Hermansen et al., 2007</b>					113	86,7 (21,1)	n.b.	-0,7 [- 1,4;-0,1]	116	87,2 (19,7)	n.b.	0,4 [-0,1;0,9]	1,10 (0,4221) [0,27;1,93]
<b>Owens et al., 2011</b>					222	77,4 (1,1) <sup>a</sup>	n.b.	-0,06 (0,16) <sup>a</sup>	714	76,6 (0,6) <sup>a</sup>	n.b.	0,27 (0,09) <sup>a</sup>	0,33 (0,19) [-0,04;0,69]

<sup>a</sup> Standardfehler (SE); <sup>b</sup> Standardabweichung (SD); KI: Konfidenzintervall; <sup>o</sup> eigene Berechnung; \* geschätztes Streuungsmaß

**Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff:**

In der Studie Calle-Pascual et al. 1995 nahmen Patienten der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe um durchschnittlich 1,2 kg an Gewicht ab, während die Patienten der Metformin+Insulin-Gruppe um 1,8 kg an Gewicht zunahmen. Dieser Effekt ist statistisch signifikant, aber aufgrund der geringen Fallzahl in der Studie ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren.

**Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff:**

In der Studie Kvapil et al., 2006 nahmen die Patienten der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe um durchschnittlich 0,1 kg innerhalb von 16 Wochen zu, die Patienten der Metformin+Insulin-Gruppe nahmen um 0,8 kg im gleichen Zeitraum zu. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

Die Studie von Malone et al., 2003 zeigt, dass Patienten in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe um 0,3 kg im Beobachtungszeitraum von 16 Wochen zunahmen, während Patienten in der Metformin+Insulin-Gruppe um 0,8 kg zunahmen. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist nicht signifikant.

In der Meta-Analyse wurden die Studien von Kvapil et al., 2006 (Schätzung der Streuungsmaße in den einzelnen Behandlungsarmen, da in der Publikation keine Angabe dazu gemacht worden sind) und von Malone et al., 2003 berücksichtigt. Calle-Pascual et al., 1995 wird aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsoption (Insulin anstatt Metformin+Insulin) extra betrachtet:

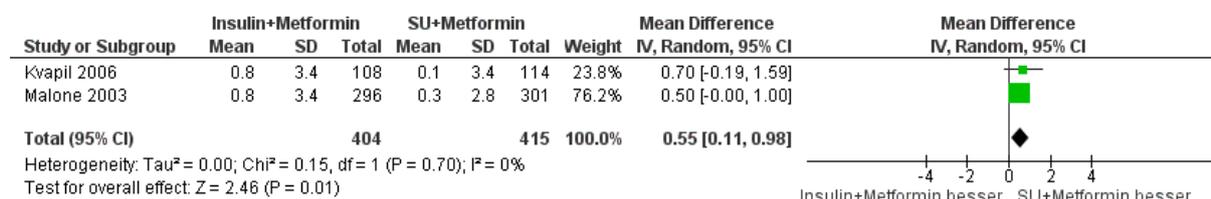


Abbildung 7: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff auf den Endpunkt Gewichtsveränderung

Der Gesamtschätzer der Meta-Analyse zeigt bei homogener Datenlage einen signifikanten Effekt zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff.

**Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor versus Metformin+Sulfonylharnstoff:**

In der Studie von Hermansen et al., 2007 nahmen Patienten in der DPP-4-Inhibitor-Gruppe um durchschnittlich 0,4 kg an Gewicht zu, während die Patienten der Placebo-Gruppe ihr Gewicht um 0,7 kg reduzierten. Der Unterschied ist signifikant.

In der Studie Owens et al., 2011 nahmen die Patienten der DPP-4-Inhibitor-Gruppe um durchschnittlich 0,27 kg innerhalb von 24 Wochen zu, die Patienten der Placebo-Gruppe nahmen um 0,06 kg im gleichen Zeitraum ab. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

In der Metaanalyse wurden die Studien von Hermansen et al., et al., 2007 und Owens et al., 2011 berücksichtigt.

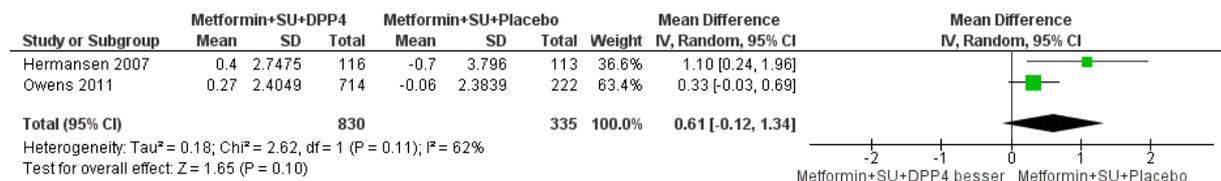


Abbildung 8: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Gewichtsveränderung

Der gemeinsame Effektschätzer der beiden Studien in der Metaanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied in der Veränderung des Körpergewichts bei den mit DPP-4-Inhibitor bzw. Placebo behandelten Gruppen.

Mit einem Wert von I<sup>2</sup>=62% (p=0,11) weisen die beiden Studien auf eine moderate Heterogenität hin, daher muss man mit der Interpretation des gemeinsamen Effektschätzers vorsichtig sein.

*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 Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie:*

### Ergebnisse des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin oder Metformin+Insulin:

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekte Vergleiche

MWD (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)	MWD (SE) des direkten Vergleiches (Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff)	MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin HbA1c%
0,71 (0,263)	3,00 (1,0000) <sup>1</sup>	-2,29 [-4,32;-0,26]
MWD (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff)	MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Insulin HbA1c%	
0,71 (0,263)	0,55 (0,2227) <sup>2</sup>	0,16 [-0,51;0,84]

MWD: Mittelwertsdifferenz; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Effektschätzer von Calle-Pascual et al., 1995 (nach 16 Wochen)<sup>2</sup> Effektschätzer von Kvapil et al., 2006 und Malone et al., 2003 (nach 16 Wochen)

Der indirekte Vergleich aus Studie D1680L00006 und der Studie von Calle-Pascual et al. 1995 zeigt ein signifikantes Ergebnis bei der Gewichtsveränderung zugunsten der Metformin+ Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Insulin-Gruppe.

Der indirekte Vergleich der Studie D1680L00006 und Kvapil et al. 2006 und Melone et al 2003 zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer Gewichtsveränderung zugunsten einer Behandlungsoption.

### Ergebnisse des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekte Vergleiche

MWD (SE) in kg des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)	MWD (SE) in kg des direkten Vergleiches (Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)	Mittelwertsdifferenz des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor kg [95%-KI]
0,71 (0,263)	0,61 (0,3709) <sup>1</sup>	0,10 [-0,79;0,99]
0,71 (0,263)	1,10 (0,4389) <sup>2</sup>	-0,39 [-1,39;0,61]

MWD: Mittelwertsdifferenz; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Hermansen et al., 2007 und Owens et al., 2011 (nach 24 Wochen);<sup>2</sup> Effektschätzer von Hermansen et al., 2007 (Sitagliptin als Leitsubstanz)

Der indirekte Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen.

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.

#### 4.3.2.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

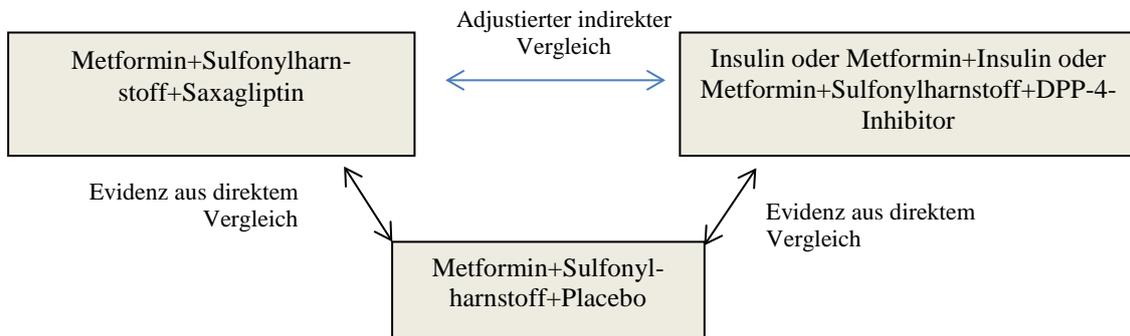
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

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

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin bzw. Metformin+Insulin oder Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	Insulin oder Metformin+Insulin	Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor
1	D1680L00006	•	•		
3	Calle-Pascual et al., 1995 Kvapil et al., 2006 Malone et al., 2003		• • •	• • •	
2	Hermansen et al., 2007 Owens et al., 2011		• •		• •

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 4-87: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1680L00006	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>	
Calle-Pascual et al., 1995	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (einschließlich Hypoglykämie) (innerhalb der Behandlungsphase und des Follow-ups von 4 Monaten)
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>	
Kvapil et al., 2006	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Anzahl Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (innerhalb der Behandlungsphase)
Malone et al., 2003	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem therapiebedingtem unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Anzahl Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (innerhalb der Behandlungsphase)
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>	
Hermansen et al., 2007	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis oder einer Laborveränderung (innerhalb der Behandlungsphase) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Anzahl Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (innerhalb der Behandlungsphase)
Owens et al., 2011	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis oder einer Laborveränderung (innerhalb der Behandlungsphase) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Anzahl Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (innerhalb der Behandlungsphase)

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1680L00006	siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5					
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>						
Calle-Pascual et al., 1995	hoch	nein	nein**	unklar*	nein	hoch
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>						
Kvapil et al., 2006	hoch	nein	ja	unklar*	nein	hoch
Malone et al., 2003	hoch	nein	ja	unklar*	nein	hoch
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>						
Hermansen et al., 2007	niedrig	ja	ja	unklar*	nein	niedrig
Owens et al., 2011	niedrig	ja	ja	unklar *	nein	niedrig

\* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht); \*\* geringe Fallzahl

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Insulin-Studien wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Unerwünschte Ereignisse insgesamt als hoch bewertet, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine endpunktspezifische Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch eine geringe Fallzahl in Studien kann eine Verzerrung verursachen.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Studien für den Zweck eines indirekten Vergleiches muss berücksichtigt werden, dass keine Angaben gemacht wurden, ob Hypoglykämien in die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse eingeschlossen waren oder nicht (Kvapil et al., 2006, Malone et al., 2003, Hermansen et al., 2007, Owens et al., 2011). Zudem sind in der Publikation von Hermansen et al., 2007 Laborveränderungen als unerwünschte Ereignisse berichtet worden. Daher sollten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt vor dem Hintergrund methodischer Studienheterogenität besonders vorsichtig interpretiert 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.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1680L00006</b>				
Nach 24 Wochen				
Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin	129	81 (62,8)	3 (2,3)	1 (0,8)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	128	91 (71,7)	7 (5,5)	3 (2,3)
OR [95%-KI]		0,69 [0,41;1,16] <sup>°</sup>	0,41 [0,10;1,63] <sup>°</sup>	0,33 [0,03;3,17] <sup>°</sup>
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Insulin</b>				
<b>Calle-Pascual et al., 1995</b>				
Insulin	12	2 (16,7)	n.b.	n.b.
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	12	1 (8,3)		
OR [95%-KI]		2,20 [0,17;28,14] <sup>°</sup>		
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin</b>				
<b>Kvapil et al., 2006</b>				
Metformin+Insulin	108	33 (31,0)	n.b.	2 (1,9)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	114	27 (24,0)		0
OR [95%-KI]		1,42 [0,78;2,57] <sup>°</sup>		5,38[0,26;113,26]
<b>Malone et al., 2003</b>				
Metformin+Insulin	296	106 (36,0)	7 (2,4) <sup>°</sup>	1 (0,3)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	301	126 (42,0)	5 (1,7) <sup>°</sup>	2 (0,7)
OR [95%-KI]		0,77 [0,56;1,08] <sup>°</sup>	1,43 [0,45;4,57]	0,51 [0,05;5,62]
<b>Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor</b>				
<b>Hermansen et al., 2007</b>				
Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor	116	73 (62,9)	7 (6,0)	2 (1,7)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	113	60 (53,1)	2 (1,8)	2 (1,8)
OR [95%-KI]		1,50 [0,88;2,54]	3,56 [0,72;17,54]	0,97 [0,13;7,03]
<b>Owens et al., 2011</b>				
Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor	792	525 (66,3)	25 (3,2)	23 (2,9)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	263	157 (59,7)	10 (3,8)	5 (1,9)
OR [95%-KI]		1,33 [1,00;1,77]	0,82 [0,39;1,74]	1,54 [0,58;4,10]

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; <sup>°</sup> eigene Berechnung; n.b. nicht berichtet;

**Insulin oder Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo:**

Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse zeigte in allen drei Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Calle-Pascual et al., 1995, Kvapil et al., 2006, Malone et al., 2003).

In der Metaanalyse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurden aufgrund der unterschiedlichen Vergleichstherapie in der Studie von Calle-Pascual et al., 1995, nur die Studien Kvapil et al., 2006 und Malone et al., 2003 berücksichtigt.

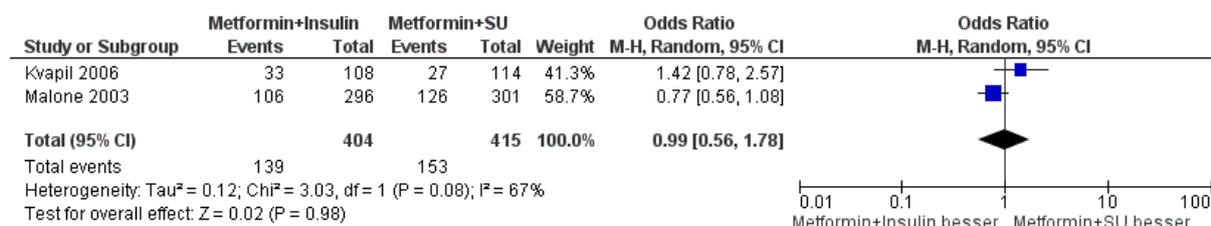


Abbildung 9: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Metaanalyse zeigt eine moderate Heterogenität der Studien ( $I^2=67\%$ ,  $p=0,08$ ), daher ist der gemeinsame Effektschätzer der Studien mit einem OR von 0,99 und einem 95%-KI von [0,56;1,78] mit Vorsicht zu interpretieren. Der gemeinsame Effektschätzer zeigt ebenso wie die Einzelstudien keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden lediglich in der Studie von Malone et al., 2003 berichtet. Darin fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Malone et al., 2003).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden nur in den Studien Kvapil et al., 2006 und Malone et al., 2003 beschrieben und wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

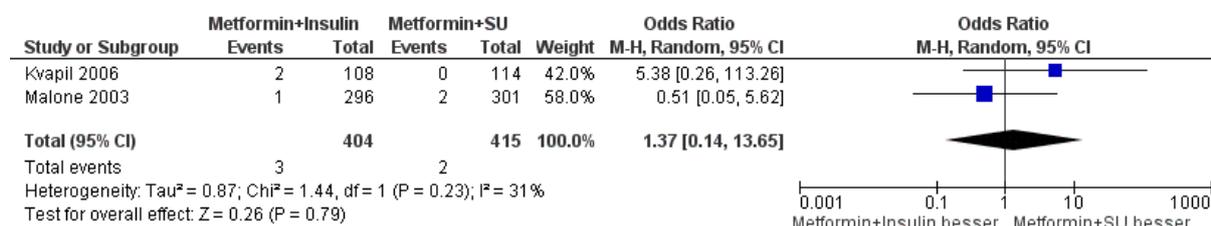


Abbildung 10: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff auf den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer der Meta-Analyse zeigt bei geringer Heterogenität ( $I^2=31\%$ ) keinen signifikanten Effekt zugunsten einer Behandlungsoption bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

### Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor versus Metformin+Sulfonylharnstoff:

Die Anzahl unerwünschter Ereignisse war nur in der Studie von Hermansen et al., 2007 in der Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor-Gruppe höher als in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe. In der Studie von Owens et al., 2011 fand sich kein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der Metaanalyse wurden Hermansen et al., 2007 und Owens et al., 2011 berücksichtigt.

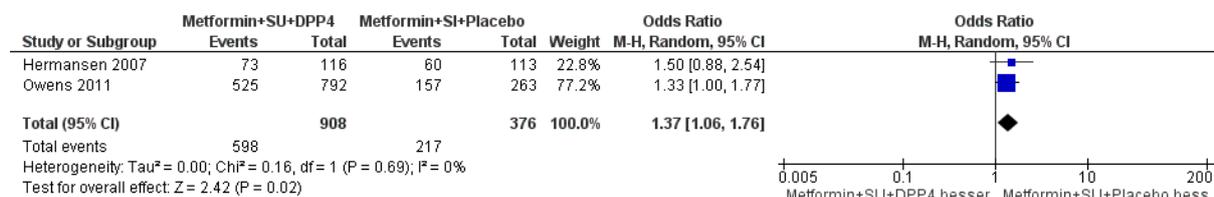


Abbildung 11: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse gibt es keine Heterogenität zwischen den beiden Studien mit  $I^2=0\%$  ( $p=0,69$ ). Somit ist die Zusammenfassung in einem gemeinsamen Effektschätzer im Rahmen der Meta-Analyse gerechtfertigt. Der Schätzer zeigt einen signifikanten Unterschied zuungunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe. Dieser Effekt steht im Zusammenhang mit dem Einschluss von Hypoglykämien in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterscheiden sich in den beiden Studien nicht signifikant.

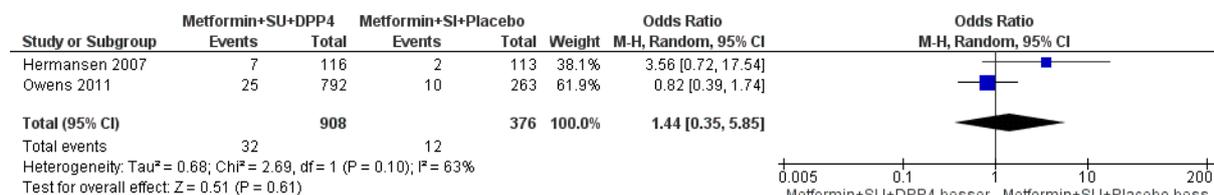


Abbildung 12: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in einer Metaanalyse besteht moderate Heterogenität ( $I^2=63\%$ ;  $p=0,10$ ). Der Effektschätzer konnte keinen signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen zeigen.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden ebenfalls in beiden Publikationen berichtet.

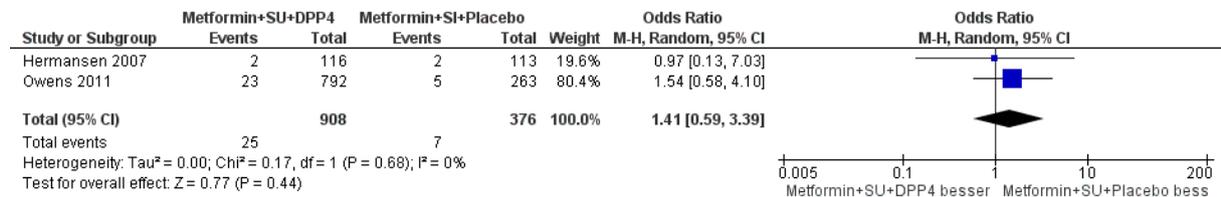


Abbildung 13: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Meta-Analyse bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse weist keine Heterogenität auf ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,68$ ). Die Einzelschätzer und der gemeinsame Effektschätzer zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

*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 Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie:*

## Ergebnisse des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin oder Metformin+Insulin:

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse –indirekter Vergleich

Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)	Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches (Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)	Odds Ratio [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin
<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>		
0,69 (0,2668)	2,20 (1,3003) <sup>1</sup>	0,31 [0,02;4,21]
	<b>Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)</b>	<b>Odds Ratio [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Insulin</b>
0,69 (0,2668)	0,99 (0,2974) <sup>2</sup>	0,69 [0,32;1,51]
<b>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</b>		
0,41 (0,7017)	1,43 (0,914) <sup>3</sup>	0,29 [0,03;2,75]
<b>Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>		
0,33 (1,1615)	1,37 (1,1748) <sup>2</sup>	0,24 [0,01;6,08]

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Effektschätzer von Calle-Pascual et al., 1995 (nach 32 Wochen)<sup>2</sup> Effektschätzer der Meta-Analyse von Kvapil et al., 2006 und Malone et al., 2006 (nach 16 Wochen)<sup>3</sup> Effektschätzer von Malone et al., 2006 (nach 16 Wochen)

Der indirekte Vergleich in Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigt für alle Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und den Vergleichstherapien (Insulin/Metformin+Insulin).

Der indirekte Vergleich in Hinblick auf die Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der Vergleichstherapie (Metformin+Insulin).

Der Endpunkt Studienabbrüche, aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde mit der Vergleichstherapie Insulin keinem indirekten Vergleich unterzogen, da dieser in der Publikation von Calle-Pascual et al., 1995 nicht berichtet wurde. Der indirekte Vergleich mit der Vergleichstherapie Metformin+Insulin (Kvapil et al., 2006 und Malone et al., 2003) ergab keine signifikanten Unterschiede zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Ergebnisse des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse –indirekter Vergleich

Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo)	Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor)	Odds Ratio [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor
<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>		
0,69 (0,2656)	1,37 (0,1286) <sup>1</sup>	0,51 [0,28;0,90]
0,69 (0,2656)	1,50 (0,2692) <sup>2</sup>	0,46 [0,22;0,97]
<b>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</b>		
0,41 (0,7199)	1,44 (0,7152) <sup>1</sup>	0,28 [0,04;2,08]
0,41 (0,7199)	3,56 (0,8130) <sup>2</sup>	0,12 [0,01;0,97]
<b>Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>		
0,33 (1,2234)	1,41 (0,4471) <sup>1</sup>	0,23 [0,02;3,01]
0,33 (1,2234)	0,97 (1,0089) <sup>2</sup>	0,34 [0,02;7,58]

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Hermansen et al., 2007 und Owens et al., 2011 (nach 24 Wochen);<sup>2</sup> Effektschätzer von Hermansen et al., 2007 (Sitagliptin als Leitsubstanz)

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor-Gruppe bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin-Gruppe (als Leitsubstanz).

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren). Gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin-Gruppe zeigt der indirekte Vergleich einen Vorteil zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin.

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren).

#### 4.3.2.1.3.6 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Es konnten keine Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche vorgelegt werden, da für die im indirekten Vergleich verwendeten Studien für die Vergleichstherapie 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*

Nicht zutreffend.

##### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-92: 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 4-93: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-95: 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 4.3.1.3.1.5.

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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Saxagliptin wurde ein indirekter Vergleich herangezogen, da für das Anwendungsgebiet Saxagliptin Add-on zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff keine Studien vorlagen, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Da trotz einer umfassenden bibliografischen Literaturrecherche zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Humaninsulin keine adäquate Evidenz erbracht werden konnte, wurde die Suchstrategie auf Humaninsulin-Monotherapie und Metformin+Insulinanaloga ausgeweitet. Zudem wurde ein indirekter Vergleich für die alternative Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitoren aufgestellt.

Anhand folgender Endpunkte wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin oder Metformin+Insulin und Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitoren gegenübergestellt:

##### Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c):

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergab der indirekte Vergleich mit der Vergleichstherapie Insulin einen signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches: -0,56% [-0,93;-0,19]).

Auch gegenüber der Vergleichstherapie Metformin+Insulin ergab der indirekte Vergleich einen Vorteil zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -0,58% [-0,77;-0,38]). Für diesen Vergleich wurden die Publikationen von Kvapil 2006 und Malone 2003 zusammengefasst und mit der Studie D1680L00006 verglichen.

Der indirekte Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren konnte mit dem Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Studien von Hermansen et al 2007 und Owens et al., 2011) sowie der Studie D1680L00006 durchgeführt werden. Es ergab sich für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor (MWD [95%-KI]: 0,08% [-0,25;0,41]) bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin als Leitsubstanz (MWD [95%-KI]: 0,23% [-0,06;0,52]).

### **Hypoglykämien:**

Der indirekte Vergleich zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und Insulin konnte anhand patientenberichteter Hypoglykämien durchgeführt werden. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 3,70 [0,25;55,50]). Bestätigte Hypoglykämien wurden in der Publikation von Calle-Pascual et al., 1995 nicht berichtet.

Für den indirekten Vergleich mit Metformin+Insulin konnte nur die Studie von Kvapil et al., 2006 bezüglich der patientenberichteten als auch der bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt werden. Jedoch ergab der indirekte Vergleich weder bei den patientenberichteten noch bei den bestätigten Hypoglykämien einen Vorteil zugunsten einer der beiden Therapieoptionen (OR [95%-KI]: 1,66 [0,54;5,12] (patientenberichtete Hypoglykämien) / 4,23 [0,17;102,65] (bestätigte Hypoglykämien)).

Für die alternative Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren konnte der Effektschätzer der Meta-Analyse aufgrund der hohen Heterogenität nicht interpretiert werden. Es ergab sich in Bezug auf die patientenberichteten Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (für Linagliptin: OR [95%-KI] 0,99 [0,38;2,68]). Bei Sitagliptin als Leitsubstanz für die DPP-4-Inhibitoren ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,08 [0,07;0,71]). Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse ist die Interpretation bezüglich der Hypoglykämien mit Vorsicht zu interpretieren.

### **Gemeinsame Betrachtung der des Ausmaß Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien:**

Der indirekte Vergleich von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin mit Insulin ergab einen Vorteil der Blutzuckersenkung für Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff. Bezüglich der Hypoglykämien gab es keine signifikanten Unterschiede.

Das gleiche Resultat wurde mit der Vergleichstherapie Metformin+Insulin erreicht.

Insgesamt ergibt sich somit kein Vor- oder Nachteil zugunsten einer Behandlungsoption (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin bzw. versus Metformin+Insulin) in der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.

Weder in Bezug auf die Blutzuckersenkung noch auf die Anzahl der Hypoglykämien konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren gezeigt werden. Bei der gemeinsamen Betrachtung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien ergibt sich somit kein Vorteil für eine der Therapiemöglichkeiten.

### **Gewichtsveränderung:**

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung konnte im indirekten Vergleich von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber Insulin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels gezeigt werden. (MWD [95%-KI]: -2,29 kg [-4,32;-0,26]).

Für den indirekten Vergleich von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und Metformin+Insulin wurden die Studien von Kvapil et al., 2006 und Malone et al., 2003 in einer Meta-Analyse zusammengefasst und der gepoolte Effektschätzer wurde mit der Studie D1680L00006 verglichen. Das Ergebnis zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (MWD [95%-KI]: 0,16 kg [-0,51;0,84]).

Der indirekte Vergleich von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (MWD [95%-KI]: 0,10 kg [-0,79;0,99]). Auch der indirekte Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin ergab keinen signifikanten Unterschied (MWD [95%-KI]: -0,39 kg [-1,39;0,61]).

### **Unerwünschte Ereignisse:**

Der indirekte Vergleich im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der Vergleichstherapie Insulin (OR [95%-KI]: 0,31 [0,02;4,21]). Indirekte Vergleiche in Bezug auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Rate Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnte aufgrund fehlender Daten in der Publikation von Calle-Pascual et al, 1995 nicht berechnet werden.

Der indirekte Vergleich von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Insulin ergab weder für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,69 [0,32;1,51]), für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,29 [0,03;2,75]) noch für die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,24 [0,01;6,08]) ein signifikantes Ergebnis zugunsten einer der beiden Therapieoptionen. Hierbei konnte der Gesamtschätzer der Meta-Analyse mit den Publikationen von Kvapil et al., 2006 und Malone et al., 2003 mit der Studie D1680L00006 verglichen werden (mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, da hierfür keine Daten für die Publikation von Kvapil et al., 2006 vorlagen).

Der indirekte Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor-Gruppe bzw. gegenüber der Metformin+

Sulfonylharnstoff+Sitagliptin-Gruppe bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,51 [0,28;0,90] bzw. 0,46 [0,22;0,97]).

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor (OR [95%-KI]: 0,28 [0,04;2,08]). Gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin-Gruppe zeigt der indirekte Vergleich einen Vorteil zugunsten Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,12 [0,01;0,97]).

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der alternativen Vergleichstherapie (OR [95%-KI]: 0,23 [0,02;3,01] bzw. 0,34 [0,02;7,58]).

#### 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.*

Zur Beantwortung der primären Fragestellung lag keine direkt vergleichende Studie vor, daher wurden adjustierte indirekte Vergleiche Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Insulin (oder Insulin-Monotherapie) durchgeführt.

Die Studie D1680L00006 mit dem Vergleich Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Insulin ist eine randomisierte, kontrollierte Studie und entspricht demnach Evidenzstufe Ib. Nach Prüfung aller möglichen Verzerrungsaspekte ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide, wiesen in den Studien ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial auf und stellen, wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen:

Um eine gleichwertige Beweissicherheit auch für die Nachweise zur **zweckmäßigen Vergleichstherapie** zu erzielen, wurden für die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls nur RCT gesucht. Hierzu konnte bei der engen Studienauswahl (**Metformin+Humaninsulin**) zunächst keine adäquate Evidenz gefunden werden. Deswegen wurden die Einschlusskriterien ausgeweitet auf Studien welche Metformin+Insulinanaloga (weiter berichtet als Metformin+Insulin) bzw. Insulin-Monotherapie (weiter berichtet als Insulin) in einer

vergleichbaren Therapiesequenz untersuchten. Zwei identifizierte **Metformin+Insulin**-Studien erwiesen sich als offene Studien, so dass eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **Insulin** wurde insgesamt eine vergleichende Studie identifiziert. Für diese konnte aufgrund der geringen Fallzahl und des offenen Studiendesigns ebenfalls eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Einschränkungen in Bezug auf die Aussagekraft der Nachweise ergaben sich für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch eine zum Teil hohe Heterogenität der Studien, dem offenen Studiendesign und der teilweise geringen Fallzahl.

Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse in den adjustierten indirekten Vergleichen, Aussagen gemacht werden, die maximal als Anhaltspunkte gewertet werden können.

Zur Beantwortung der sekundären Fragestellung für den Vergleich mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und der **alternativen Vergleichstherapie** Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren lag ebenfalls keine direkt vergleichende Studie vor, daher wurden adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt. Für die alternative Vergleichstherapie wurden insgesamt zwei Studien identifiziert, die beide ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufwiesen und aufgrund ihres Designs (doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien) eine hohe Evidenzstufe (Ib) hatten. Diese Studien waren im Studiendesign, in den Operationalisierungen der Endpunkte und in ihrer Studienpopulation homogen, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden konnten. Daher konnte für jeden Endpunkt ein indirekter Vergleich mit der niedrig verzerrten Studie D1680L00006 des zu bewertenden Arzneimittels und den Studien zur alternativen Vergleichstherapie, bei denen für jeden Endpunkt mindestens zwei Studien mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst werden konnte, 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.

#### **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 einer Kombinationstherapie von Metformin und einem Sulfonylharnstoff, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Im Dossier betrachtete patientenrelevante Endpunkte sind das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Unerwünschte Ereignisse sowie die Kardialen Ereignisse. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung 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.

Obwohl der Schwerpunkt dieses Abschnitts auf der Beschreibung des Zusatznutzens liegt, soll der Nutzen von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin ebenfalls dargestellt werden.

### **Nutzen von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo**

Die Darstellung des medizinischen Nutzens von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo erfolgte mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte. Saxagliptin wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt (European Medicines Agency, 2009).

Die Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff basieren auf einer RCT der Phase III (D1680L00006), die mit der Kombination von Metformin, Sulfonylharnstoff und Saxagliptin durchgeführt wurde.

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). In einer großen klinischen Studie, der 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 und die Gesamtsterblichkeit reduziert (Stratton et al., 2000). Auch in der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)-Studie bewirkte die intensiviertere 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, sie soll allerdings unter Vermeidung der Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie, insbesondere Hypoglykämien, erreicht werden.

Für das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) zeigt die Studie D1680L00006 nach 24 Wochen einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -0,66% [-0,86;-0,47]). Die Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle abbrachen, war in beiden Behandlungsgruppen gleich (OR [95%-KI]: 1,14% [0,40, 3,25]).

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,68 [0,67;4,21] für patientenberichtete Hypoglykämien, OR [95%-KI]: 5,04 [0,24;106,00] für bestätigte Hypoglykämien).

Darüber hinaus zeigt sich für die Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% bzw. unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 11,95 [1,52;93,99] bzw. 5,24 [2,20;12,47]).

Patienten, deren Blutzucker mit Metformin+Sulfonylharnstoff nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können mit Hilfe von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin somit effektiv und sicher weiter behandelt werden, da eine weitere Blutzuckersenkung ohne eine statistisch signifikante Erhöhung der Hypoglykämien erzielt werden kann.

Bezüglich der Gewichtsveränderung zeigte sich eine Gewichtszunahme in Höhe von 0,3 kg bei Patienten die mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin behandelt wurden, während die Patienten, die eine Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Behandlung erhielten, im Schnitt 0,41 kg abnahmen (MWD [95%-KI]: 0,71 kg [0,19;1,23]).

Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse gab es weder für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, noch für die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: 0,69 [0,41;1,16], die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse: 0,41 [0,10;1,63] und die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 0,33 [0,03;3,17]).

Die Anzahl an kardialen Ereignissen war in beiden Gruppen gering und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] 0,33% [0,03;3,17]).

Für keinen der betrachteten Endpunkte gab es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo durch die Faktoren Alter oder Geschlecht.

### **Beschreibung des Zusatznutzens von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin±Metformin. Die systematische Literaturrecherche identifizierte hierfür drei relevante Studien (Calle-Pascual et al., 1995; Malone et al., 2003; Kvapil et al., 2006). Die Studie von Calle-Pascual 1995 erlaubt einen Vergleich mit Humaninsulin, während die Studien von Kvapil 2006 und Malone 2003 einen Vergleich mit einer Kombinationsbehandlung mit schnellwirkenden Insulinanaloga und Metformin erlauben. Wenn möglich, wurden die einzelnen Studien meta-analysiert und ein Gesamtschätzer berechnet.

### ***Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Auftreten von Hypoglykämien***

Die Vermeidung von Hypoglykämien ist ein wichtiges Therapieziel bei Typ-2-Diabetikern. Es konnte allerdings in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine intensiverte Therapie zur

Blutzuckerkontrolle ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien zur Folge haben kann (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b; Patel et al., 2008; Duckworth et al., 2009; Ismail-Beigi et al., 2010). Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass insbesondere eine Insulin- und Sulfonylharnstofftherapie ein hohes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien birgt (AkdÄ, 2009). Dies gilt auch für Kombinationstherapien mit einem Sulfonylharnstoff und ist auf den Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe zurückzuführen (AkdÄ, 2009; Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013). Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar.

Der indirekte Vergleich mit Insulin±Metformin ergab einen signifikanten Unterschied zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin hinsichtlich des Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c). Dies gilt sowohl für den Vergleich mit Insulin (MWD [95%-KI]: -0,56% [-0,93;-0,19]) als auch für den Vergleich mit Metformin+Insulin (MWD [95%-KI]: -0,58% [-0,77;-0,38]).

Dieses Ergebnis ist nicht auf die Intervention, sondern auf die unterschiedlichen Studiendesigns der eingeschlossenen Publikationen zurückzuführen. Während in der Saxagliptin-Studie die Vorbehandlung beibehalten wurde und somit Saxagliptin direkt mit Placebo verglichen wurde, wurde in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Umstellung auf eine duale orale Therapie (Addition von einem OAD) mit der Umstellung auf eine Insulin-Therapie (±Metformin) verglichen. Somit ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen bei den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer, als bei der Saxagliptin-Studie.

Der indirekte Vergleich der patientenberichteten Hypoglykämien ergab weder gegen Insulin (OR [95%-KI]: 3,70 [0,25;55,50]) noch gegen Metformin+Insulin (OR [95%-KI]: 1,66 [0,54;5,12]) einen signifikanten Unterschied zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und der Vergleichstherapie.

Bestätigte Hypoglykämien werden nur in der Studie von Kvapil et al., 2006 berichtet. Auch hierfür ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Metformin+Insulin (OR [95%-KI]: 4,23 [0,17;102,65]).

Die Publikation von Malone et al., 2003 berichtet nur schwere Hypoglykämien und konnte daher aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden.

Die indirekten Vergleiche zeigen einen Vorteil von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin bei der Blutzuckerkontrolle, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zahl der Hypoglykämien. Die gemeinsame Betrachtung dieser Endpunkte ergibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

### ***Betrachtung der Gewichtsveränderung***

Die Adipositas (Fettleibigkeit), und hier insbesondere die abdominelle Adipositas, ist ein wichtiger Risikofaktor zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Freemantle et al., 2008). Die Adipositas führt zusammen mit Bewegungsmangel und Dyslipoproteinämie zur Insulinresistenz (unzureichende Insulinwirksamkeit), welche essentiell zur Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt (AkdÄ, 2009). Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010). Einige Therapieoptionen haben diesbezüglich günstige Wirkungen auf das Körpergewicht, wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren. DPP-4-Inhibitoren werden dabei als gewichtneutral beschrieben. Einige andere Wirkstoffklassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Pioglitazon (AkdÄ, 2009; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012), weshalb auch in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht. Das metabolische Syndrom<sup>13</sup>, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt (AkdÄ, 2009). Insbesondere der Anteil der Körperfettmasse korreliert positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren (Perk et al., 2012), und es scheint, dass eine Verringerung der Fettmasse vor diesen Risikofaktoren schützen kann (Vega et al., 2006).

Bezüglich der Gewichtsveränderung zeigte sich im indirekten Vergleich mit Insulin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -2,29 kg [-4,32;-0,26]). Der Vergleich gegen Metformin+Insulin zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (MWD [95%-KI]: 0,16 kg [-0,51;0,84]).

Gemessen an dem Ziel, eine Reduktion des Körpergewichts zu erreichen, ergibt sich gegenüber Insulin eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Betrachtung der unerwünschten Ereignisse***

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergab weder der Vergleich mit Insulin (OR [95%-KI]: 0,31 [0,02;4,21]) noch der Vergleich mit Metformin+Insulin (OR [95%-KI]: 0,69 [0,32;1,51]) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Ein Vergleich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse konnte nur mit der Studie Malone et al., 2006 durchgeführt werden. Auch hier ergab sich kein signifikanter

---

<sup>13</sup> Zusammenschluss mehrerer Merkmale bzw. Risikofaktoren wie abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie, Hypertonie, die zur Entstehung des klinischen Krankheitsbildes beitragen.

Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Metformin+Insulin (OR [95%-KI]: 0,29 [0,03;2,75]).

Die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnte nur gegenüber Metformin+Insulin verglichen werden. Hier ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 0,24 [0,01;6,08]).

Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse.

### **Beschreibung des Zusatznutzens von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin gegenüber der alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitoren**

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin und der alternativen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren. Die systematische Literaturrecherche identifizierte hierfür zwei relevante Studien (Hermansen et al., 2007; Owens et al., 2011). Die Studie von Hermansen 2007 erlaubt einen Vergleich mit Metformin+Glimepirid+Sitagliptin, die Studie von Owens 2011 einen Vergleich mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Linagliptin. Wenn möglich, wurden die Studien meta-analysiert und ein Gesamtschätzer berechnet.

#### ***Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien***

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie D1680L00006 und dem Gesamtschätzer der Meta-Analyse von Hermansen et al., 2007 und Owens et al., 2011 (DPP-4-Inhibitoren als Gruppe) zeigte bezüglich der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,08% [-0,25;0,41]). Beim Vergleich von Saxagliptin zu Sitagliptin jeweils Add-on zu Metformin und Sulfonylharnstoff zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (MWD [95%-KI]: 0,23% [-0,06;0,52])

Hinsichtlich der patientenberichteten Hypoglykämien zeigte sich kein Unterschied zwischen Saxagliptin und den DPP-4-Inhibitoren als Gruppe (OR [95%-KI]: 0,99 [0,38;2,68]) oder zu Sitagliptin als Leitsubstanz (OR [95%-KI]: 0,08 [0,07;0,71]). Die gemeinsame Betrachtung dieser Endpunkte ergibt daher keinen Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen.

#### ***Betrachtung der Gewichtsveränderung***

Der indirekte Vergleich zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und DPP-4-Inhibitoren ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,10 kg [-0,79;0,99] gegenüber DPP-4-Inhibitoren als Gruppe, -0,39 kg [-1,39;0,61] gegenüber Sitagliptin als Leitsubstanz). Für diesen Endpunkt ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen.

***Betrachtung der unerwünschten Ereignisse***

Der indirekte Vergleich zu den DPP-4-Inhibitoren als Gruppe bzw. Sitagliptin als Leitsubstanz in Bezug auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,51 [0,28;0,90] bzw. 0,46 [0,22;0,97]).

In Bezug auf den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren (OR [95%-KI]: 0,28 [0,04;2,08]). Gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin-Gruppe zeigt der indirekte Vergleich einen Vorteil zugunsten von Metformin+ Sulfonylharnstoff+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,12 [0,01;0,97]). Bei der Betrachtung der Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten einer Therapieoption (OR [95%-KI]: 0,23 [0,02;3,01] bzw. 0,34 [0,02;7,58]).

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Studien für den Zweck eines indirekten Vergleiches muss berücksichtigt werden, dass keine Angaben gemacht wurden, ob Hypoglykämien in die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse eingeschlossen waren oder nicht. Zudem sind in der Publikation von Hermansen et al., 2007 Laborveränderungen als unerwünschte Ereignisse berichtet worden. Daher sollten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt vor dem Hintergrund methodischer Studienheterogenität besonders vorsichtig interpretiert werden.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse daher kein Anhaltspunkt für eine Über-oder Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsoptionen.

**Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens**

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen, dass die Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff eine wirksame, nachhaltige und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie darstellt, die das Risiko für Hypoglykämien nicht erhöht. Sie zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und ist im Gegensatz zu Insulin gewichtsneutral.

Darüber hinaus ist eine Insulintherapie für den Patienten komplexer als eine Behandlung mit OAD. Im Gegensatz zu einer Therapie mit OAD sollte jede Insulintherapie von einer Blutglukoseselbstkontrolle begleitet sein, was eine intensive Schulung voraussetzt. Je nach Art der Insulintherapie sind hierfür 2-4 Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich. Dabei hat insbesondere eine konventionelle Insulintherapie einen negativen Einfluss auf die Flexibilität der Patienten, da ein geregelter Tagesablauf mit festgesetzten Spritz- und Esszeiten sowie meistens auch Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien notwendig sind. Durch eine intensiviertere Insulintherapie kann man zwar eine deutlich größere Flexibilität im Alltag erreichen, dafür muss häufiger Insulin gespritzt und auch häufiger der Blutzucker gemessen werden (Matthaei et al., 2009).

Zudem gibt es Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von Spritzenangst, eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten und Gewichtszunahmen nicht angewendet werden kann. Da mit der oralen Gabe von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin eine einfach anzuwendende Therapie zur Verfügung steht und genau diese Ängste und Nebenwirkungen nicht so ausgeprägt sind, können Patienten, für die Insulin mit oder ohne Metformin nicht in Frage kommt, mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin weiter eine wirksame OAD-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen.

Der Vergleich mit anderen DPP-4-Inhibitoren (als Gruppe oder Sitagliptin als Leitsubstanz) zeigte bei keinem der betrachteten Endpunkte eine statistisch signifikante Über-oder Unterlegenheit für einen der Wirkstoffe.

Aus der Zusammenschau aller Ergebnisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin und kein Hinweis für einen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit anderen DPP-4-Inhibitoren (als Wirkstoffklasse oder 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 4-96: 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 einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die eine Insulintherapie angezeigt ist.	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. (gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff+anderen DPP-4-Inhibitoren (als Wirkstoffklasse) oder Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin (als Leitsubstanz))	Kein Zusatznutzen

#### 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

*Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie*

*das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-97: 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 (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie) bzw. der alternativen Vergleichstherapie (Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor als Gruppe oder Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin) vor.

Mit Metformin+Sulfonylharnstoff (+Placebo) als Brückenkomparator wurde deshalb ein adjustierter indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen (bzw. 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 2005<sup>14</sup>, Molenberghs 2010<sup>15</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>16</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>17</sup>) 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:

<sup>14</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>17</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

#### 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
D1680L00006 (CV181117)	<i>A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control with the Combination of Metformin and Sulfonylurea.</i>	(AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010a)
Calle-Pascual	<i>Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment.</i>	(Calle-Pascual et al., 1995)
Kvapil	<i>Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: An effective combination in type 2 diabetes.</i>	(Kvapil et al., 2006)
Malone	<i>Therapy after single oral agent failure: Adding a second oral agent or an insulin mixture?</i>	(Malone et al., 2003)
Hermanssen	<i>Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin.</i>	(Hermanssen et al., 2007)
Owens	<i>Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study.</i>	(Owens et al., 2011)

#### 4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] 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 2010a. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control with the Combination of Metformin and Sulfonylurea. *D1680L00006*.
- [3] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2010b. Zusatzanalysen (Subgruppenauswertung nach Alter und Geschlecht und Post-Hoc Analyse) für die Studie D1680L00006.
- [4] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013. Fachinformation Onglyza.
- [5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. 1.0. Konsultationsfassung.
- [6] Calle-Pascual, A. L., Garcia-Honduvilla, J., Martin-Alvarez, P. J., et al. 1995. Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment. *Diabète & métabolisme*, 21, 256-60.
- [7] ClinicalTrials.gov. 2013a. *Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01527747> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [8] ClinicalTrials.gov. 2013b. *BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00602472> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [9] ClinicalTrials.gov. 2013c. *Saxagliptin Triple Oral Therapy* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01128153> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [10] 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].
- [11] Duckworth, W., Abraira, C., Moritz, T., et al. 2009. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 360, 129-39.
- [12] European Medicines Agency. 2009. EPAR\_Public Assessment Report for Onglyza. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001039/WC500044319.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf).
- [13] FDA 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).
- [14] 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.
- [15] Glenny, A. M., Altman, D. G., Song, F., et al. 2005. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 9, 1-134, iii-iv.

- [16] 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.
- [17] Hermansen, K., Kipnes, M., Luo, E., et al. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, obesity & metabolism*, 9, 733-45.
- [18] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [19] Higgins, J. P. & Green, S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. , The Cochrane Collaboration.
- [20] ICTRP Search Portal. 2013. *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].
- [21] IQWiG 2005. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-04. Version 1.0.
- [22] IQWiG 2009a. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0.
- [23] IQWiG. 2009b. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2
- [24] IQWiG. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
- [25] 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.
- [26] Kerner, W., Brückel, J. & Böhm, O. 2004. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 10/2004*, 1-10.
- [27] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch für Saxagliptin (finale Fassung).
- [28] Kvapil, M., Swatko, A., Hilberg, C., et al. 2006. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: An effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 8, 39-48.
- [29] Malone, J. K., Beattie, S. D., Campaigne, B. N., et al. 2003. Therapy after single oral agent failure: Adding a second oral agent or an insulin mixture? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 62, 187-195.
- [30] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [31] Owens, D. R., Swallow, R., Dugi, K. A., et al. 2011. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28, 1352-61.
- [32] 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.
- [33] Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., et al. 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on

- Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*.
- [34] Porzolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes*, 8, 125.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. 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] UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 837-53.
- [39] Vega, G. L., Adams-Huet, B., Peshock, R., et al. 2006. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91, 4459-66.
- [40] 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:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>18</sup> 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 4-98, Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 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 4-98: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 04. Februar 2013

<b>Datenbankname</b>	Embase
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	04.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2013 Woche 6
<b>Suchfilter</b>	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 SH="Onglyza")	807

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	
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
19	18 NOT SU=Medline	125

Tabelle 4-99: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 04. Februar 2013

<b>Datenbankname</b>	Medline Direct
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	04.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	1950 bis 2013 Woche 6
<b>Suchfilter</b>	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	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	75791

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	
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
16	(15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	65

Tabelle 4-100: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1946 bis heute: am 04. Februar 2013

<b>Datenbankname</b>	Cochrane
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	04.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 6
<b>Suchfilter</b>	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"; "DIABETESMELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS,	8872

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	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=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 zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-101,

Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103 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 4.3.2.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-101: DIMDI Suchstrategie Embase 1946 bis heute: am 24. Januar 2013

<b>Datenbankname</b>	Embase
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	24.01.2013
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2013 Woche 4
<b>Suchfilter</b>	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	26311153
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	504093
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"; "DIABETES TYPE 2"; "DIABETES TYPE II")	370533
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	109548
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4754
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	504316
7	FT=Metformin OR (CT D "Metformin" OR UT="Metformin" OR IT="Metformin" OR SH="Metformin")	26403
8	CT=("METFORMIN"; "METFORMIN HYDROCHLORIDE")	25498
9	7 OR 8	26403
10	FT=Insulin OR (CT D "Insulin" OR UT="Insulin" OR IT="Insulin" OR SH="Insulin")	458649
11	CT="INSULIN"	226619
12	10 OR 11	458649
13	9 AND 12	19347
14	CT="INSULIN PLUS METFORMIN"	1
15	FT=Insulin Metformin OR (CT D "Insulin Metformin" OR UT="Insulin Metformin" OR IT="Insulin Metformin" OR SH="Insulin Metformin")	59
16	FT=Insulin-Metformin OR (CT D "Insulin-Metformin" OR UT="Insulin-Metformin" OR IT="Insulin-Metformin" OR SH="Insulin-Metformin")	59
17	13 OR 14 OR 15 OR 16	19347
18	6 AND 17	16974
19	random?/(Ti;Ab)	686870
20	double-blind?/(Ti;Ab)	125980
21	placebo?/(Ti;Ab;Ct) OR CT=placebo?	283037

#	Suchbegriffe	Ergebnis
22	19 OR 20 OR 21	884321
23	18 AND 22	4483
24	(23) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	4243
25	DT=Review	1850279
26	24 NOT 25	2612
27	26 NOT SU=Medline	2538

Tabelle 4-102: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 24. Januar 2013

<b>Datenbankname</b>	Medline Direct
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	24.01.2013
<b>Zeitsegment</b>	1950 bis 2013 Woche 4
<b>Suchfilter</b>	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	ME60	22444058
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	323485
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")	155746
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	75563
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4641
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	323993
7	FT=Metformin OR (CT D "Metformin" OR UT="Metformin" OR IT="Metformin" OR SH="Metformin")	8825
8	FT=Insulin OR (CT D "Insulin" OR UT="Insulin" OR IT="Insulin" OR SH="Insulin")	297373

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	7 AND 8	4563
10	FT=Insulin Metformin OR (CT D "Insulin Metformin" OR UT="Insulin Metformin" OR IT="Insulin Metformin" OR SH="Insulin Metformin")	55
11	FT=Insulin-Metformin OR (CT D "Insulin-Metformin" OR UT="Insulin-Metformin" OR IT="Insulin-Metformin" OR SH="Insulin-Metformin")	55
12	9 OR 10 OR 11	4563
13	6 AND 12	3066
14	DT=Randomized controlled trial	337637
15	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized?	401318
16	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?	159804
17	14 OR 15 OR 16	631425
18	13 AND 17	996
19	(18) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	948

Tabelle 4-103: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 24. Januar 2013

<b>Datenbankname</b>	Cochrane
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	24.01.2013
<b>Zeitsegment</b>	CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 4
<b>Suchfilter</b>	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"; "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	6876

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	
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=Metformin OR (CT D "Metformin" OR UT="Metformin" OR IT="Metformin" OR SH="Metformin")	1679
8	FT=Insulin OR (CT D "Insulin" OR UT="Insulin" OR IT="Insulin" OR SH="Insulin")	16768
9	7 AND 8	1082
10	FT=Insulin Metformin OR (CT D "Insulin Metformin" OR UT="Insulin Metformin" OR IT="Insulin Metformin" OR SH="Insulin Metformin")	11
11	FT=Insulin-Metformin OR (CT D "Insulin-Metformin" OR UT="Insulin-Metformin" OR IT="Insulin-Metformin" OR SH="Insulin-Metformin")	11
12	9 OR 10 OR 11	1082
13	6 AND 12	767
14	(13) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	730

#### Suchstrategien zur Suche nach RCT mit der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren)

Die Suchstrategien sind in, Tabelle 4-104, Tabelle 4-105 und Tabelle 4-106 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 4.3.2.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-104: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013

<b>Datenbankname</b>	Embase
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	04.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2013 Woche 6
<b>Suchfilter</b>	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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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 4-105: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013

<b>Datenbankname</b>	Medline Direct
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	04.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	1950 bis 2013 Woche 6
<b>Suchfilter</b>	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	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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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 SH="Gliptin"?)	1201
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 4-106: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 04. Februar 2013

<b>Datenbankname</b>	Cochrane
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	04.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 6
<b>Suchfilter</b>	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"; "DIABETES MELLITUS, 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=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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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:

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

**Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel**

Die Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
<b>Datum der Suche</b>	21.1.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND Saxagliptin OR Onglyza OR BMS-477118 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
<b>Treffer</b>	40

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
<b>Datum der Suche</b>	21.1.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND Saxagliptin OR Onglyza OR BMS-477118 [Intervention] AND ALL [Recruitment stats]
<b>Treffer</b>	38

Da das Studienregister [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

### **Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin±Insulin**

Die Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit Insulin wurde für Abschnitt 4.3.2.1.1.3 durchgeführt.

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.2.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND Insulin AND Metformin [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
<b>Treffer</b>	181

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.2.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND Insulin AND Metformin [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
<b>Treffer</b>	78

Da das Studienregister [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

**Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit der alternativen Vergleichstherapie**

Die Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren wurde für Abschnitt 4.3.2.1.1.3 durchgeführt.

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.2.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND (Glimepiride OR Glibenclamide OR Glipizide OR Gliclazide OR Gliquidone OR sulfonylurea) AND (Sitagliptin OR Vildagliptin OR Linagliptin) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
<b>Treffer</b>	62

Da das Studienregister [clinicalstudyresults.org](http://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 Sulfonylharnstoff und DPP-4-Inhibitor eine eigene Suche durchgeführt werden:

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.2.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND Glimepiride AND Sitagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
<b>Treffer</b>	23

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 12.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Glimepiride AND Vildagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 7

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 12.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Glimepiride AND Linagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 5

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 12.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Glibenclamide AND Sitagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 1

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 12.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Glibenclamide AND Vildagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 0

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 12.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Glibenclamide AND Linagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 0

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 12.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Glipizide AND Sitagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 9

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 12.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Glipizide AND Vildagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 0

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 12.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Glipizide AND Linagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 0

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 13.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Gliclazide AND Sitagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 3

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 13.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Gliclazide AND Vildagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 4

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 13.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Gliclazide AND Linagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 0

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 13.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Gliquidone AND Sitagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 0

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 13.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Gliquidone AND Vildagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 0

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 13.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND Gliquidone AND Linagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 0

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 13.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND sulfonyleurea AND Sitagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 2

**Studienregister** WHO ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 13.2.2013  
**Suchstrategie** Diabetes mellitus [Condition]  
AND sulfonyleurea AND Vildagliptin [Intervention]  
AND ALL [Recruitment status]  
**Treffer** 0

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.2.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND sulfonylurea AND Linagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
<b>Treffer</b>	0
<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.2.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND sulphonylurea AND Sitagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
<b>Treffer</b>	1
<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.2.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND sulphonylurea AND Vildagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
<b>Treffer</b>	0
<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.2.2013
<b>Suchstrategie</b>	Diabetes mellitus [Condition] AND sulphonylurea AND Linagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
<b>Treffer</b>	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 4-107: Im Volltext ausgeschlossene, nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel

	<b>Im Volltext ausgeschlossene Publikationen</b>	<b>Grund</b>
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 4-108: Im Volltext ausgeschlossene, nicht relevante Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie

	<b>Im Volltext ausgeschlossene Publikationen</b>	<b>Grund</b>
1	Abaira, C., Duckworth, W. C., Moritz, T., et al. 2009. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: An interim report. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 11, 150-156.	falsche Vergleichstherapie
2	Chen, H. S., Hsiao, L. C., Wu, T. E., et al. 2008. Beneficial effects of insulin on glycemic control and $\beta$ -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. <i>Diabetes care</i> , 31, 1927-32.	falsche Vergleichstherapie
3	Fonseca, V. A., Theuma, P., Mudaliar, S., et al. 2006. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. <i>Journal of diabetes and its complications</i> , 20, 14-20.	keine relevanten Endpunkte
4	Gregorio, F., Ambrosi, F., Angelici, F., et al. 1989. Effect of metformin on body mass index, blood lactate and plasma glucose in type II diabetes mellitus.	die Studiendauer beträgt 5 Wochen
5	Groop, L., Widén, E., Franssila-Kallunki, A., et al. 1989. Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. <i>Diabetologia</i> , 32, 599-605.	keine relevanten Endpunkte
6	Groop, L. & Widén, E. 1991. Treatment strategies for secondary sulfonylurea failure. Should we start insulin or add metformin? Is there a place for intermittent insulin therapy? <i>Diabète &amp; métabolisme</i> , 17, 218-23.	keine relevanten Endpunkte
7	Heine, R. J., Scheen, A., Van Gaal, L., et al. 1995. Efficacy of bedtime NPH insulin alone, as compared to combination with metformin and/or glipizide in NIDDM patients with secondary failure on oral hypoglycaemic agents.	falsche Vergleichstherapie
8	Kokic, S., Bukovic, D., Radman, M., et al. 2003. Lispro insulin and metformin versus other combination in the diabetes mellitus type 2 management after secondary oral antidiabetic drug failure. <i>Collegium antropologicum</i> , 27, 181-7.	keine relevanten Endpunkte
9	Niazi, R. & Muzaffar, Z. 1998. Comparison of bedtime NPH insulin or metformin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure in obese type II (NIDDM) patients. <i>JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association</i> , 48, 336-8.	falsche Intervention
10	Papa, G., Fedele, V., Chiavetta, A., et al. 2008. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. <i>Acta diabetologica</i> , 45, 53-9.	falsche Intervention
11	Peacock, I., Tattersall, R. B., Peacock, I., et al. 1984. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset of diabetes: Tablets or insulin? <i>British medical journal</i> , 288, 1956-1959.	falsche Vergleichstherapie
12	Peacock, I., Hawkins, M. & Heptinstall, S. 1986. Platelet behaviour in non-insulin-dependent diabetes--influence of vascular complications, treatment and metabolic control.	falsche Vergleichstherapie

	Thrombosis and haemostasis, 55, 361-5.	
13	Rodier, M., Colette, C., Gouzes, C., et al. 1995. Effects of insulin therapy upon plasma lipid fatty acids and platelet aggregation in NIDDM with secondary failure to oral antidiabetic agents. Diabetes Research and Clinical Practice, 28, 19-28.	keine relevanten Endpunkte
14	Turner, R. & Turner, R. 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet, 352, 854-865.	falsche Vergleichstherapie
15	van Dieren, S., Czernichow, S., Chalmers, J., et al. 2012. Weight changes and their predictors amongst 11 140 patients with type 2 diabetes in the ADVANCE trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14, 464-469.	falsche Intervention
16	Weng, J., Li, Y., Xu, W., et al. 2008. Effect of intensive insulin therapy on beta -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. The Lancet, 371, 1753-1760.	falsche Vergleichstherapie

Tabelle 4-109: Im Volltext ausgeschlossene, nicht relevante Publikationen für die alternative Vergleichstherapie

	<b>Im Volltext ausgeschlossene Publikationen</b>	<b>Grund</b>
	nicht zutreffend	

**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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-110 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
--						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
--						
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 4-111 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2013d)(ClinicalTrials.gov, 2013d)(ClinicalTrials.gov, 2013d)(ClinicalTrials.gov, 2013d)(ClinicalTrials.gov, 2013d)(ClinicalTrials.gov, 2013d)(ClinicalTrials.gov, 2013d)(ClinicalTrials.gov, 2013d)(ClinicalTrials.gov, 2013a)(ClinicalTrials.gov, 2013b)(ClinicalTrials.gov, 2013b)(ClinicalTrials.gov, 2013b)(ClinicalTrials.gov, 2013b)(ClinicalTrials.gov, 2013b)(ClinicalTrials.gov, 2013b)(ClinicalTrials.gov, 2013b)(ClinicalTrials.gov, 2013b)(ClinicalTrials.gov, 2013b)(ClinicalTrials.gov, 2012b)(ClinicalTrials.gov, 2012b)(ClinicalTrials.gov, 2012b)(ClinicalTrials.gov, 2012b)(ClinicalTrials.gov, 2012b)(ClinicalTrials.gov, 2012b)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					s.gov, 2013d) [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2013)	
CV1811 42	nein	ja	ja	nein	ja [NCT01527747] (ClinicalTrials.gov, 2013a)	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
--						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**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 4-112 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 4-112 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00006

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b><u>Nach 24 Wochen:</u></b></p> <p><b>Das primäre Ziel:</b> Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie haben.</p> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung des Postprandial Glucose (PPG)-Wertes (gemessen 2 Stunden nach dem Frühstück) vom Ausgangswert bis Woche 24</li> <li>- Veränderung des Fasting plasma glucose (FPG)-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24</li> <li>- Veränderung des Patientenanteils, die einen HbA1c Wert &lt;7% nach 24 Wochen erreichen</li> <li>- Sicherheit und Verträglichkeit durch das Auftreten von Adverse events (AEs) (einschl. Hypoglykämien), durch Ermittlung von Laborwerten, Elektrokardiogrammen (EKG), Vital Signs, Körpergewicht und medizinischen Untersuchungen</li> <li>- Veränderungen der Nierenfunktion</li> </ul> <p><b>Andere Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung des Gesamt-Cholesterins (Total cholesterol; TC), Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) und High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 24</li> <li>- Patientenrelevante Endpunkte gemessen am EuroQoL-5 (EQ-5D)-Fragebogen</li> <li>- Veränderung des Insulins, der C-Peptide und des Glukagons vom Ausgangswert bis Woche 24</li> </ul>
	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	Internationale, multizentrische, randomisierte,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	parallele, doppelblinde, placebokontrollierte zweiarmige Phase-IIIb-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Änderung des Studien Designs und Flow Charts sowie des Einschlusskriteriums 3, um einen Einschluss für Patienten mit einer stabilen Metformindosis (bis zur maximalen Dosis) und Sulfonylharnstoffdosis seit mindestens 8 Wochen vor dem ersten Visit zu ermöglichen (Metformin Dosis <math>\geq 1500</math> mg, Sulfonylharnstoff Dosis <math>\geq 50\%</math> des empfohlenen Dosis)</li> <li>- Änderung des Studiendesigns und Flow Charts, um klarzustellen, dass der erste Visit zwischen 10 und 14 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt wird und der Visit 3 / Randomisierung am Tag 0 erfolgt. AEs müssen ab dem ersten Visit / Tag der Einverständniserklärung berichtet werden</li> <li>- Änderung der Einschlusskriterien, um klarzustellen, dass die HbA1c Messung beim ersten Visit als Zugangsvoraussetzung gesehen wird. Ziel ist die Definition von Frauen im gebärfähigen Alter zu erläutern sowie die Notwendigkeit für alle gebärfähigen Frauen darzustellen, während der Studie und 4 Wochen danach adäquate Kontrazeptiva zu benutzen mit dem Ziel das Risiko einer Schwangerschaft zu reduzieren. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest zu Visit 2 vorweisen und an jedem geplanten Visit danach.</li> <li>- Änderung der Ausschlusskriterien, um zu bestätigen, dass Laborwerte von Proben beim Visit 2 nur benutzt werden um die Zulassung zur Studie zu ermitteln. Probenwerte zu Visit 3 werden gegen die Ausschlusskriterien geprüft. Ziel ist es auch zu klären, dass Patienten mit Kontraindikationen gegen Metformin oder Sulfonylharnstoff sowie Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage vor dem ersten Visit an einer interventionellen klinischen Studie teilgenommen haben, von der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie ausgeschlossen werden sollen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Änderung der Abbruchkriterien, um den selbstüberwachten FPG Prozess zur Festlegung, ob ein Patient die Abbruchkriterien gemäß Abschnitt 6.5.1.1 erfüllt, zu klären. Ziel ist auch zu klären, dass für Patienten nur ein vorübergehendes Absetzen des zu untersuchenden Produktes erforderlich ist, wenn sie mit intravaskulären Kontrastmitteln behandelt werden. Das zu untersuchende Produkt soll für die gleiche Zeitdauer wie Metformin ausgesetzt werden.</li> <li>- Änderung der Definition der schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. Ziel ist es die Hy's Kriterien von Aspartate aminotransferase (AST) oder Alanine aminotransferase (ALT) <math>\geq 3</math> x Upper limit of normal (ULN) begleitend mit Serum Total Bilirubin <math>&gt; 2</math> x ULN oder die Evidenz einer Gelbsucht zu korrigieren, wie es für ein beschleunigtes Berichten gemäß FDA Anforderungen erforderlich ist.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Informed consent</p> <p>Männer und Frauen ab 18 Jahren</p> <p>Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Kombination von Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie für mindestens 8 Wochen vor Visit 1 haben</p> <p>HbA1c-Wert <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 10\%</math> beim ersten Visit</p> <p>BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></p> <p>Frauen im gebärfähigem Alter müssen sich verpflichten adäquate Verhütungsmethoden während der Studie und bis zu 4 Wochen nach Studienende zu verwenden; negativer Schwangerschaftstest beim zweiten Visit und jedem Visit danach</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Klinisch signifikante Auffälligkeiten bei medizinischen Untersuchungen oder Labortests, die nach der Meinung des Prüfartzes die Sicherheit des Patienten oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die erfolgreiche Studienteilnahme beeinträchtigen würden</p> <p>Schwangere und stillende Frauen</p> <p>Schlecht kontrollierbare Diabetes einschließlich Polyuria und Polydipsia mit mehr als 10% Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten vor dem ersten Visit</p> <p>Vorerkrankungen an diabetischer Ketoazidose, hyperosmolares nichtketotisches Koma</p> <p>Derzeitiger oder innerhalb der letzten drei Monate vor dem ersten Visit Gebrauch von Insulin, DPP-4-Inhibitor, Glucagon-Like-Peptide (GLP)-1 Analoga (Exenatide oder Liraglutide) und/oder andere orale Anti-diabetische Zusätze (anders als Metformin und Sulfonylharnstoff)</p> <p>Geschätzter Creatinine Clearance-Wert &lt;60 ml/min beim zweiten Visit</p> <p>Kongestive Herzinsuffizienz nach der Definition der New York Heart Association Klasse III oder IV und/oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion &lt; 40%</p> <p>Aktive Lebererkrankung und/oder signifikante abnormale Leberfunktion definiert als AST &gt;3 mal des oberen normalen Grenzwertes (ULN) und/oder ALT &gt;3 mal ULN und/oder Bilirubin &gt;2,0mg/dL (&gt;34µmol) beim zweiten Visit</p> <p>Creatinine Kinase ≥10 mal ULN beim zweiten Visit</p> <p>Behandlung mit systemischen Glucocorticoiden außerhalb der Ersatztherapie (erlaubt ist der inhalative, lokal injizierte und topische Gebrauch von Glucocorticoiden)</p> <p>Behandlung mit CYP3A4 Induktoren wie Carbamazepine, Dexamethasone, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin und St. John's Wort und/oder potente CYP3A4/5 Inhibitoren wie Delavirdine, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Clarithromycin, Itraconazole, Ketoconazole (topischer Gebrauch ist erlaubt), Nefazodone, Saquinavir und Telithromycin</p> <p>Patienten, die eine mögliche Allergie gegen das zu untersuchende Produkt oder gegen einen der Formulierungshilfsstoffe haben</p> <p>Kontraindikationen gegen die Therapie wie in der Packungsbeilage von Metformin oder Sulfonylharnstoff beschrieben einschließlich der Bedingungen, die zu einem erhöhten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Risiko von Hypoxämie und Laktatazidose führen</p> <p>Vorerkrankungen an Haemoglobinopathien (Sichelzellenanämie oder Thalassämien, Sideroblastische Anämien)</p> <p>Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate vor dem ersten Visit</p> <p>Einbindung in die Planung und die Durchführung der Studie (gilt für das Personal von Astra Zeneca und Bristol-Myers Squibb sowie für das Personal an den Studienzentren)</p> <p>Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie in den letzten 30 Tagen vor dem ersten Visit</p> <p>Spende von Blut, Plasma oder Trombozyten innerhalb der letzten 3 Monate vor dem ersten Visit</p> <p>Patienten, deren Teilnahme an der Studie nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko darstellen würde oder Patienten, die voraussichtlich eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten können</p> <p>Nach der Meinung des Prüfarztes vermutete oder bestätigte schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance</p> <p>Früherer Einschluss oder Randomisierung in die Studie</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 35 Zentren in 6 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Australien</li> <li>- Korea</li> <li>- Indien</li> <li>- Thailand</li> <li>- Großbritannien</li> <li>- Kanada</li> </ul>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Während der Screening Periode (Visit 1 bis Visit 3) erhält jeder Patient Metformin + Sulfonylharnstoff (gleiche Dosis wie zum ersten Visit)</p> <p>Randomisierung bei Visit 3:</p> <p>Saxagliptin (5 mg täglich oral) + Metformin + Sulfonylharnstoff (gleiche Dosis wie beim ersten Visit)</p> <p>versus</p> <p>Placebo (täglich oral) + Metformin + Sulfonylharnstoff (gleiche Dosis wie beim ersten Visit)</p> <p>Nach Randomisierung (Visite 3) wird</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		entweder eine 5mg Saxagliptin-Tablette oder eine Placebo-Tablette doppelblind morgens als Zusatztherapie zu Metformin und Sulfonylharnstoff verabreicht  Saxagliptin oder Placebo und Metformin und Sulfonylharnstoff werden oral zu den Mahlzeiten, möglichst zur selben Tageszeit genommen.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b><u>Nach 24 Wochen:</u></b></p> <p><b>Das primäre Ziel:</b> Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie haben.</p> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung des FPG-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24.</li> <li>- Veränderung des PPG-Wertes (gemessen 2 Stunden nach dem Frühstück) vom Ausgangswert bis Woche 24.</li> <li>- Veränderung des Patientenanteils, die einen HbA1c Wert &lt;7% nach 24 Wochen erreichen.</li> <li>- Sicherheit und Verträglichkeit wie bestimmt <ul style="list-style-type: none"> <li>- durch das Auftreten von AEs (einschließlich Hypoglykämien),</li> <li>- durch Ermittlung von Laborwerten – Veränderungen in der Nierenfunktion durch die Bestimmung der Creatinin Clearance (Cockcroft Gault) und das Verhältnis von Urin Albumin zu Kreatinin</li> <li>- 12-Kanal EKG</li> <li>- körperliche Vitalwerte (Puls und Blutdruck)</li> <li>- Körpergewicht</li> <li>- medizinische Untersuchungen</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Andere Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung des Gesamt-Cholesterins (TC), LDL-C und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		HDL-C und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 24 - Patientenrelevante Endpunkte gemessen am EQ-5D-Fragebogen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu zeigen sind bei einer Power von 80% und einem zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05 (angenommen eines wirklichen Unterschiedes von 0,40% und einer Standardabweichung von 1,1%) 240 Patienten (120 Patienten pro Behandlungsgruppe) nötig.  Bei einer angenommenen Drop-out-Rate von 4% werden 250 Patienten für die Randomisierung benötigt. Wird ferner ein screening failure von 10% angenommen, sind 275 Patienten zum Screening notwendig.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vorzeitiger Studienabbruch: - Entscheidung des Patienten - Sicherheitsgründe (Aufreten von unerwünschten Ereignissen) - schwere Non-Compliance gegenüber Studienprotokoll - Nicht korrekter Studieneinschluss - Patient kann nicht nachuntersucht werden (lost to follow-up) - Spezifische Abbruchkriterien bei zu verändernder Medikation oder abnormalen Laborparametern
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen Informed Consent.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung 1:1, stratifiziert nach dem Land
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 ein IVRS/IWRS bei der 3. Visite 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 Randomisierung direkt beim IWRS an. IWRS führt Zuteilung durch.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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 Doppel-Dummy-Medikation
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Design der Verpackung, Tabletten identisch in Größe, Farbe, Geruch und Geschmack
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Consented Analysis Set: Alle Patienten, die Ihre Einverständniserklärung unterschrieben haben und in die Studie eingeschlossen wurden</p> <p>Randomised Analysis Set: Alle Patienten, die in Woche 1 (Day0) in die doppelblinde Behandlung randomisiert wurden</p> <p>Safety Analysis Set: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des doppelblinden randomisierten Medikaments eingenommen haben</p> <p>Full Analysis Set: Alle randomisierten Patienten (wie randomisiert), die mindestens eine Dosis der zu untersuchenden Medikation eingenommen haben und die keinen fehlenden Ausgangswert und mindestens einen späteren Wert für mindestens einen Wirksamkeitsparameter haben</p> <p>Per Protokoll Analysis Set: Definiert als eine Untergruppe des Full Analysis Sets einschließlich der Patienten ohne Ausschlussgrund. Eine Per Protokoll Analyse wurde nur durchgeführt, wenn mehr als 10% der Patienten in einer doppelblinden Behandlung signifikant gegen das Studienprotokoll verstießen. Andernfalls wurde die Analyse des primären Endpunktes auf das Full Analysis Set begrenzt. Diese Ausschlüsse aus dem Per Protokoll Analysis Set schließt diejenigen Patienten ein</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(ist aber nicht auf diese begrenzt),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die aus dem Full Analysis Set ausgeschlossen sind,</li> <li>- die nicht-compliant mit dem Medikament sind</li> <li>- die ungenügende Wirksamkeitsdaten bzgl. des HbA1c-Wertes haben</li> <li>- die signifikante Protokollverletzungen haben</li> </ul> <p><u>Methodik:</u></p> <p><b>Wirksamkeit:</b></p> <p>Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Veränderung des HbA1c-Wertes bis zu Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primärer Endpunkt: ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe und Land als Effekte und HbA1c Anfangswert als Kovariable</li> <li>- Kontinuierliche sekundäre und andere relevante Variablen: ANCOVA-Modell für die Veränderungen zwischen Anfangswerten und Werten nach 24 Wochen mit Behandlungsgruppe und Land als Effekte und ihre jeweiligen Anfangswerte als Kovariablen</li> <li>- Binäre Variablen: Häufigkeiten, Verhältnisse und 95% Konfidenzintervalle. Vergleiche durch logistische Regressionsmodelle mit Behandlungsgruppe und Land als Effekte und wenn möglich Ausgangswert als Kovariable, zweiseitige p-Werte</li> </ul> <p>Primäres Verwenden des Full Analysis Sets Zeitverlauf von kontinuierlichen Variablen wird durch deskriptive Standardanalyse zu jedem geplanten Zeitpunkt beschrieben, zusätzlich deskriptive Statistik für die Veränderung vom Ausgangswert zu jedem geplanten Zeitpunkt nach dem Ausgangswert</p> <p><b>Sicherheit:</b></p> <p>Auswertung der unerwünschten Ereignisse, Labortestergebnisse, Vitalparameter und Elektrokardiogramme auf Basis von Häufigkeiten und Prozenten</p> <p>Inzidenzen von Hypoglykämien Zwischenauswertungen fanden nicht statt</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für Alter und Geschlecht durchgeführt
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	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	Exklusive Patienten mit Baseline Metformin Dosis <1700 mg a.) 90 vs. 90 b.) 90 vs. 90 c.) 90 vs. 90
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart (Abbildung 14)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	06/2010 – 06/2011
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

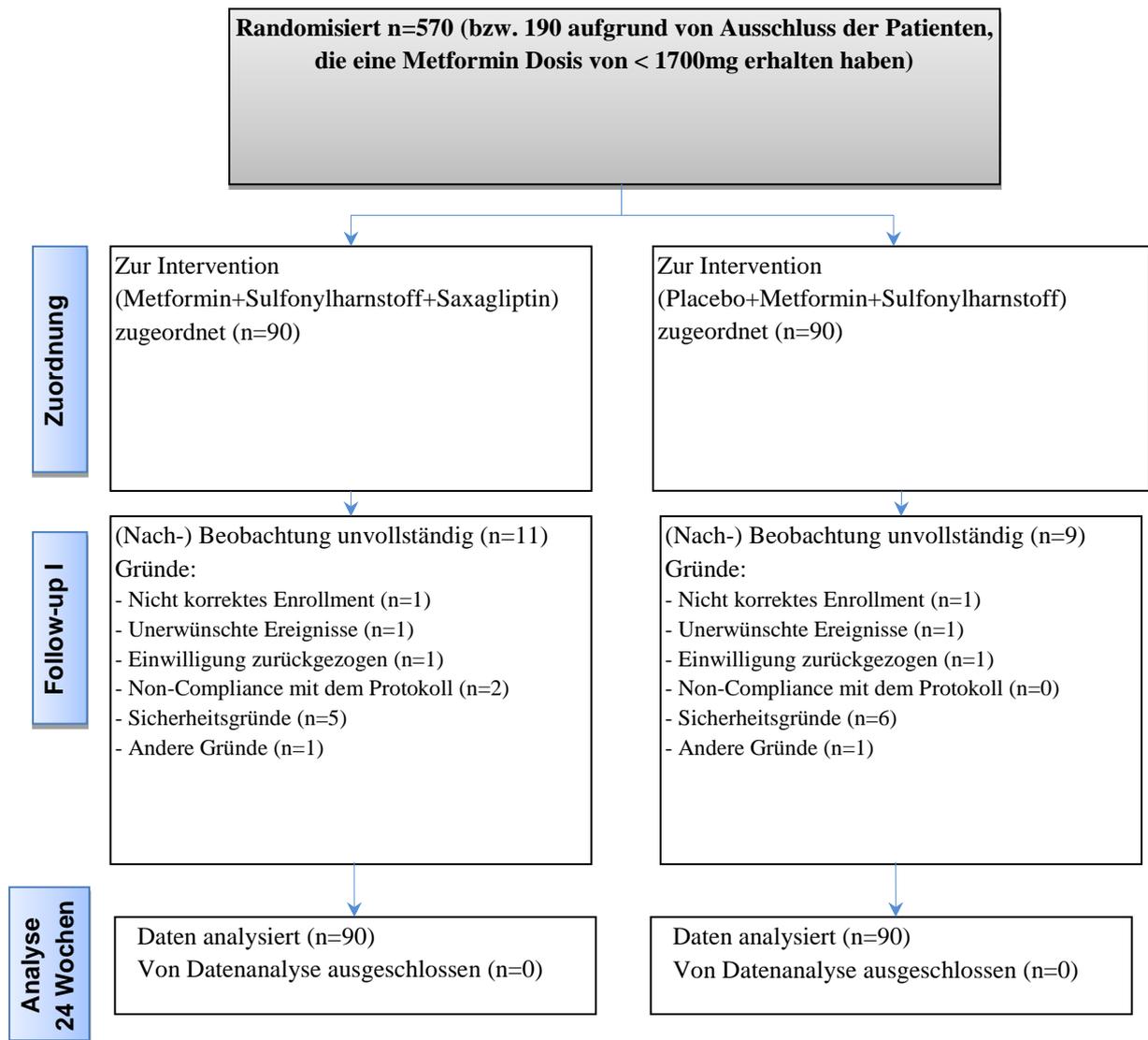


Abbildung 14: Patientenfluss in der Studie D1680L00006

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calle-Pascual et al. 1995

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	die geeignetste Therapie unter drei Möglichkeiten (Insulin-Zn vs. Sulfonylharnstoff+Metformin vs. Sulfonylharnstoff+Acarbose) zu finden für Typ-2-Diabetiker nach Sekundärversagen auf Sulfonylharnstoffe
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	vergleichende Studie, keine weiteren Angaben; Zuteilungsverhältnis 1:1:1
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; Patienten mit Typ-2-Diabetes: mindestens zwei Jahre nach Diagnose Typ-2-Diabetes mindestens ein Jahr unter Therapie mit Sulfonylharnstoff davon mindestens sechs Monate unter Therapie mit der maximalen Dosierung (Glipizid 20 mg/Tag bzw. Entsprechendes) mehr als zwei HbA1c-Werte >7% (>Mittelwert+4 SDM) innerhalb der letzten sechs Monate Nüchternblutglukosewert im Plasma >140 g/dl keine weiteren Behandlungen <u>Ausschlusskriterien:</u> nicht näher beschrieben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	nicht beschrieben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A: Zn-Insulin 0,3 IU/kg Körpergewicht/Tag (Gabe zwischen 22 und 23 Uhr) Gruppe B: Metformin 850 mg/Tag zusätzlich zu Sulfonylharnstoff Gruppe C: Acarbose 100 mg zusätzlich zu Sulfonylharnstoff in der normalen Dosierung vor dem Frühstück, Mittag- und Abendessen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<b>Wirksamkeit:</b> <u>Primäres Zielkriterium:</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Änderung des HbA1c-Wertes <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Körpergewicht Verhältnis Taille zu Hüfte Blutdruck Lipoprotein Profil: Gesamtcholesterol, HDL-C, Triglyceride, Apolipoprotein A und B Insulinsensitivität Glukose-Toleranz-Test <b>Verträglichkeit und Sicherheit:</b> unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	insg. 36 Patienten zwölf Patienten pro Gruppe, davon je sechs männlich und sechs weiblich
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	nicht beschrieben
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verteilung in die drei Gruppen: erster Patient in Gruppe A, zweiter in Gruppe B, dritter in Gruppe C, vierter in Gruppe A, u.s.w.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht berichtet
<b>9</b>	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
<b>10</b>	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
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	nicht berichtet, vermutlich nicht verblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine nähere Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Analysen wurden mit dem Biomedical Package (BMDP) Programm Packet der Universität von Los Angeles, California durchgeführt. Das BMDP3D Programm wurde benutzt, um die Differenzen in den einzelnen Gruppen zu Anfang und zu Ende der Studie zu vergleichen. Das BMDP7D wurde benutzt, um die Differenzen zwischen den Gruppen zu bestimmen. Das erste Programm nutzt den Student's t-Test für gepaarte oder ungepaarte Daten, je nachdem, ob die Varianzen gleich sind oder nicht. Das zweite nutzt den Student-Newman-keul's multiple means comparison test.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht zutreffend
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart (Abbildung 15)
<b>13a</b>	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) 36 b) und c) 36 Patienten
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 15)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden über einen Zeitraum von vier Monaten einmal pro Monat untersucht.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Zn Zink; Hb Hämoglobin; SDM standard deviation of mean; HDL high density lipoprotein

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

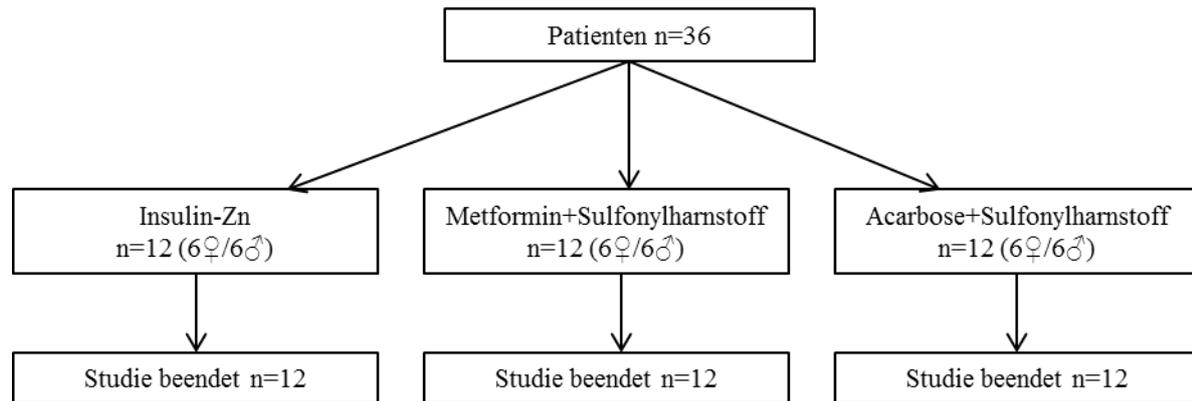


Abbildung 15: Patientenfluss in der Studie Calle-Pascual et al. 1995

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kvapil et al. 2006

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der erreichbaren glykämischen Kontrolle durch Behandlung mit biphasischen Insulin Aspart 30 (BIAsp 30) in Monotherapie versus BIAsp30+Metformin versus Glibenclamid+Metformin in Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter Therapie mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle haben
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multinationale Parallelstudie mit offenem Label, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
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; Patienten mit Typ-2-Diabetes, die für einen Zeitraum von mindestens einen Monat mindestens 850 mg Metformin pro Tag erhalten haben und damit keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. <u>Ausschlusskriterien:</u> signifikante medizinische Probleme, wie z. B. proliferative Retinopathie, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, wiederholt auftretende schwere Hypoglykämie, Herzerkrankung, Anämie, Einnahme von Medikamenten, die mit dem Glukosemetabolismus interferieren
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation in Frankreich; Durchführung in elf Ländern: Dänemark, Frankreich, Griechenland, Kroatien, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Tschechische Republik und Ungarn
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	BIAsp 30 Monotherapie BIAsp 30+Metformin Glibenclamid+Metformin Die initiale tägliche Dosis von BIAsp 30 war 0,2 U/kg Körpergewicht pro Tag in der BIAsp 30+Metformin Gruppe und 0,3 U/kg in der BIAsp 30 Mono Gruppe. Die Hälfte der Dosis wurde unmittelbar vor dem Frühstück, die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>andere Hälfte unmittelbar vor dem Abendessen injiziert. Die gesamte tägliche Dosis wurde alle 1-7 Tage individuell titriert in Stufen von 2-4 U pro Injektion. Die Frühstücks-Insulindosis wurde auf Basis der Glukosewerte nach Frühstück und vor Abendessen angepasst (zielgesetzter Bereich 5-8 mmol/l), während die Abenddosierung an die Glukosewerte nach Abendessen, Nacht und vor Frühstück angepasst wurde (zielgesetzter Bereich 5-8 mmol/l).</p> <p>In der Sulfonylharnstoff-Gruppe wurde mit einer Glibenclamid Behandlung von 1,75 mg einmal täglich morgens gestartet und sukzessive alle 3-7 Tage in 1,75 mg Schritten erhöht bis auf ein Maximum von 10,5 mg. Wo die tägliche Dosis das Maximum überschritt, wurden 7 mg morgens und der Rest abends gegeben.</p> <p>Nach der Randomisierung wurden alle Patienten von ihrem normalen Metformin auf Metformin umgestellt, das von der Studien-Koordination (Glucophage, Lipha, Frankreich) zur Verfügung gestellt wurde. Die durchschnittliche tägliche Metformin Dosis blieb während der gesamten Studie in beiden Kombinationstherapie-Gruppen bei der Vor-Studiendosierung mit etwa 1660 mg (Range 500-3000 mg) pro Tag. Metformin wurde in Tablettenform gegeben, die 500 oder 850 mg Metformin Hydrochlorid enthielten. Wenn mit einer Kombination aus 500 und/oder 850 mg Tabletten die exakte Vor-Studiendosierung nicht erreicht werden konnte, wurde die Kombination genommen, die der Vor-Dosis am nächsten kam. Metformin wird normalerweise auf Basis der individuell maximal verträglichen oder maximal effektiven Dosis titriert. Die durchschnittliche Dosierung, die in der Studie verwendet wurde, bewegte sich im normalerweise verschriebenen Bereich.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Wirksamkeit:</b></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert zu Woche 16</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Acht-Punkte-Blutglukose-Profil Gewicht Triglyzeride HDL-C</p> <p><b>Verträglichkeit und Sicherheit:</b> unerwünschte Ereignisse</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypoglykämien
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	insg. 341 Patienten BIAsp 30: n=107 BIAsp 30+Metformin: n=108 Glibenclamid+Metformin: n=114
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Berechnung der Power wurde durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c zu Studienende) indem man die Standardabweichung der Differenz innerhalb eines Patienten (0,85% Einheiten) benutzte, die aufgrund einer früheren Studie mit Patienten mit Typ-2-Diabetes geschätzt wurde. Es wurde angenommen, dass sich 10-15% der Patienten von der Studie zurückziehen und deshalb 450 Patienten (150 in jeder Behandlungsgruppe) eine ausreichende Power (>90%) ergeben, um eine Differenz von 0,35% im Langzeit glykämischen Level zwischen einer der drei Behandlungsgruppen nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mit einem telefonischen Randomisierungssystem (IVRS) durchgeführt.
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	IVRS, das nach einer vordefinierten Randomisierungsliste automatisch die Behandlung zuteilte.
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?	a) und b) nicht verblindet c) nicht berichtet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant, da Studie nicht verblindet
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der HbA1c-Wert zu Studienendpunkt wurde mit ANOVA analysiert, mit Behandlungsregimen und Land als fixe Effekte und HbA1c-Ausgangswert als Kovariate.</p> <p>Jeder der Acht-Punkte Glukose Messwerte wurde individuell analysiert mit demselben Model wie für den primären Endpunkt.</p> <p>Gewicht, Triglyzeride und HDL-C wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen bewertet, die Behandlungsregimen, Untersuchungszeitpunkt, Land und Interaktion Untersuchungszeitpunkt zu Behandlung als fixe Effekte und Ausgangswert als Kovariate einschloss.</p> <p>Die Anzahl an schwachen Hypoglykämien und die Gesamtzahl an Hypoglykämien (schwach, schwer und nur Symptome) wurden mit einem log linearen Poisson Regressionsmodel analysiert mit Behandlung und Land als Faktoren. Da nur wenige Hypoglykämien auftraten, wurden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt.</p> <p>Alle Analysen basierten entweder auf dem ITT Datenset (n=329) oder auf Subpopulationen der ITT Population.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden für behandelte Teilnehmer aufgezeichnet (Safety Population, n=329), die der ITT Population entsprach.</p> <p>Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen für alle primären und sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit wurden nach den European Medicines Agency (EMA) Leitlinien für die Anpassung von Ausgangswert Kovariate analysiert.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Post-hoc Analysen für den primären Endpunkt und einige sekundäre Endpunkte wurden für Subpopulationen, basierend auf der glykämischen Kontrolle zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie, durchgeführt. Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von <math>\geq 9,0\%</math> und einem entsprechenden durchschnittlichen Plasma-Glukosewert von etwa 13,5 mmol/l wurden als schlecht kontrolliert unter Metformin (n=193) und Patienten mit HbA1c <math>&lt; 9,0\%</math> als gut kontrolliert (n=136) definiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart (Abbildung 16)
<b>13a</b>	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) n=341 BIAsp mono n=111 BIAsp+Metformin n=116 Glibenclamid+Metformin n=114 b) n=329 BIAsp mono n=107 BIAsp+Metformin n=108 Glibenclamid+Metformin n=114 c) n=329 BIAsp mono n=107 BIAsp+Metformin n=108 Glibenclamid+Metformin n=114
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 16)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 16 Wochen untersucht.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Hb Hämoglobin; HDL high density lipoprotein; BIAsp: iphasischen Insulin Aspart; EMEA: European Medicines Agency

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

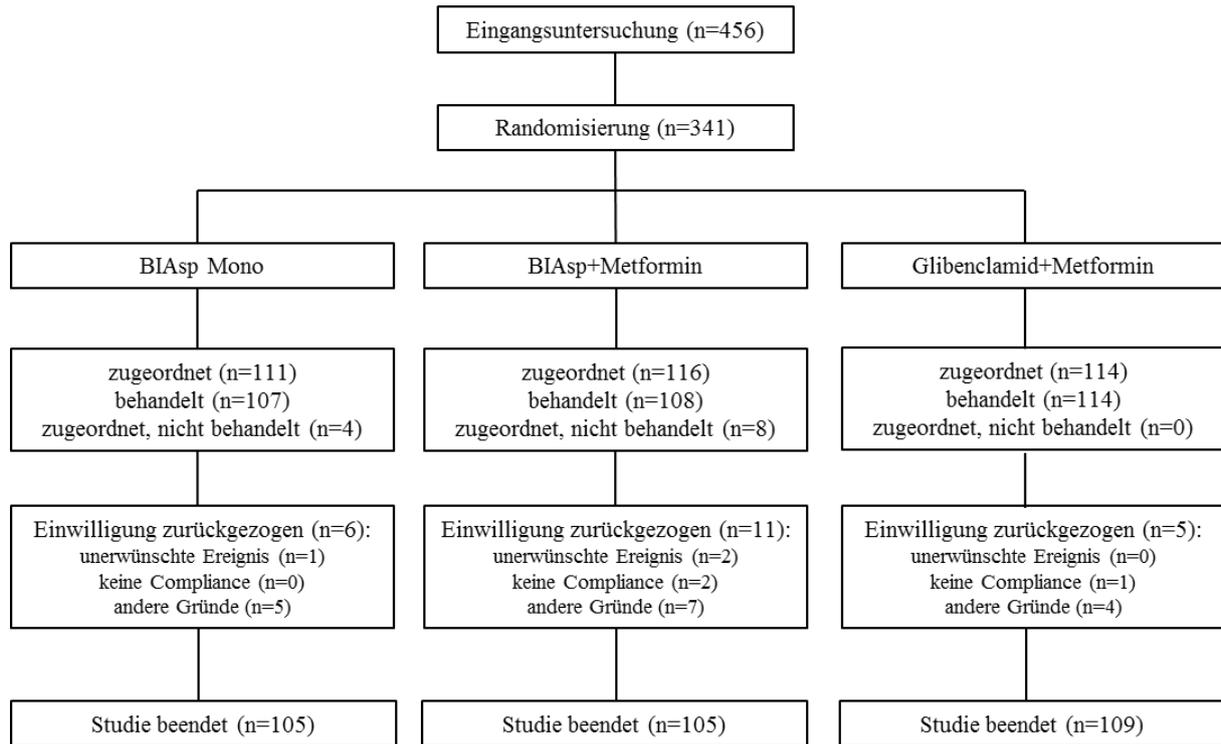


Abbildung 16: Patientenfluss in der Studie Kvapil et al. 2006

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Malone et al. 2003

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziel war der Vergleich der glykämischen Reaktion bei Verabreichung einer zweimal täglichen Dosis Insulin Lispro Mixtur (25% Insulin Lispro und 75% Insulin Lispro Protamine Suspension)+Metformin mit Glibenclamid+Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die durch eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum unzureichend kontrolliert waren.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisierte, multizentrische, zweiarmige Parallelstudie mit offenem Label.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Beginn der Studie wurden keine Änderungen vorgenommen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Patienteninformation und Einwilligungserklärung; Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes im Alter von 30-75 Jahren, mit einem BMI <45 kg/m <sup>2</sup> , die unzureichend kontrolliert waren und einen HbA1c >125% über dem Normalwert hatten; Patienten mussten vor der Studie für mindestens drei Monate ein orales Antidiabetikum als Monotherapie eingenommen haben, nämlich entweder Metformin oder Sulfonylharnstoff der zweiten Generation in der maximalen klinisch-effektiven Dosierung für mindestens 30 Tage.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	56 Zentren in 14 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach einer zweiwöchigen Lead-in-Phase, in der die Patienten entweder mit Glibenclamid oder Metformin behandelt wurden, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Sie erhielten zweimal täglich eine Dosis Mix25 (25% Insulin Lispro und 75% Insulin Lispro Protamine Suspension )+Metformin oder zweimal täglich eine Dosis Glibenclamid+Metformin (die Metformin-Dosis wurde jeweils so dosiert, dass ab Woche 4 die Patienten zwischen 1500 mg und 2550 mg/Tag erhielten).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Veränderungen des HbA1c Sekundäre Zielkriterien: Patientensymptome, hypoglykämische Vorfälle, FPG und PPG (1h und 2h), Patientenzufriedenheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen vorgenommen
7	Fallzahl	Anzahl der randomisierten Patienten: 597 Mix25+Metformin: 296 Glibenclamid+Metformin: 301
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Gesamtanzahl der Patienten wurde festgelegt, um angemessene Power zu erhalten, die Unterschiede innerhalb jedes Stratum in der Verbesserung des HbA1c zu ermitteln. Es wurde eingeplant mindestens 240 Patienten von jeder Therapie vor Studienbeginn zu randomisieren, um eine 63-80%-ige Power für eine Behandlungsdifferenz von 0,4% für jedes Stratum und eine 78%-igen Power für eine Gesamtdifferenz von 0,3% zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert wurde nach den Therapien vor der Studie (Metformin oder Sulfonylharnstoff).
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?	Randomisierung wurde von der Studienorganisation durchgeführt und stratifiziert.
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	a) und b) nicht verblindet c) nicht berichtet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da Studie nicht verblindet
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Analysen wurden mit SAS Version 6.09 durchgeführt inklusive eines zweiseitigen Tests mit einem Signifikanzlevel von 0,05.</p> <p>Für die Primäranalysen wurden die Daten jedes Patienten (LOCF) verwendet und Vergleiche wurden nach erhaltener Behandlung gemacht.</p> <p>HbA1c und Körpergewicht wurden nach Wirkung der Behandlung und länderspezifisch mit Typ III Summe der Quadrate eines ANOVA-Modells durchgeführt. (Daten von weniger als 10 Patienten eines Landes wurden mit den Daten eines geographischen Nachbarlandes gepoolt)</p> <p>Glukosewerte gewonnen aus Untersuchungsmahlzeiten und aus selbstkontrollierten Glukose-Profilen wurde mit Hilfe eines ähnlichen ANOVA-Modells durchgeführt.</p> <p>Die Inzidenz (Prozentsatz an Patienten) von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen und Hypoglykämien wurden mit dem Fisher´s Exakt-Test analysiert. Die Rate an Hypoglykämien (Auftreten/Patient/30 Tage) wurden mit einem gewichteten ANOVA Model mit Behandlung und Land als Effekte analysiert.</p> <p>Die Patientenzufriedenheit wurde mit Hilfe einer Likert Skala (unter Gebrauch eines kumulativen Logit-Modells) analysiert, die nur die Behandlungswirksamkeit einschloss.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen, nach Ländern sortiert, führten zusätzlich eine standardisierte Untersuchungsmahlzeit durch und erstellten ein Glukoseprofil (es wurde morgens, mittags, abends vor und nach dem Essen und zur Schlafenszeit und um 3.00h gemessen).
-	<b>Resultate</b>	
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	a), b) und c) n=597 Mix25+Metformin n=296 Glibenclamid+Metformin n=301

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 17)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nach einer Run-in Phase von zwei Wochen wurden die Patienten über einen Zeitraum von 16 Wochen beobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	reguläres Ende
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

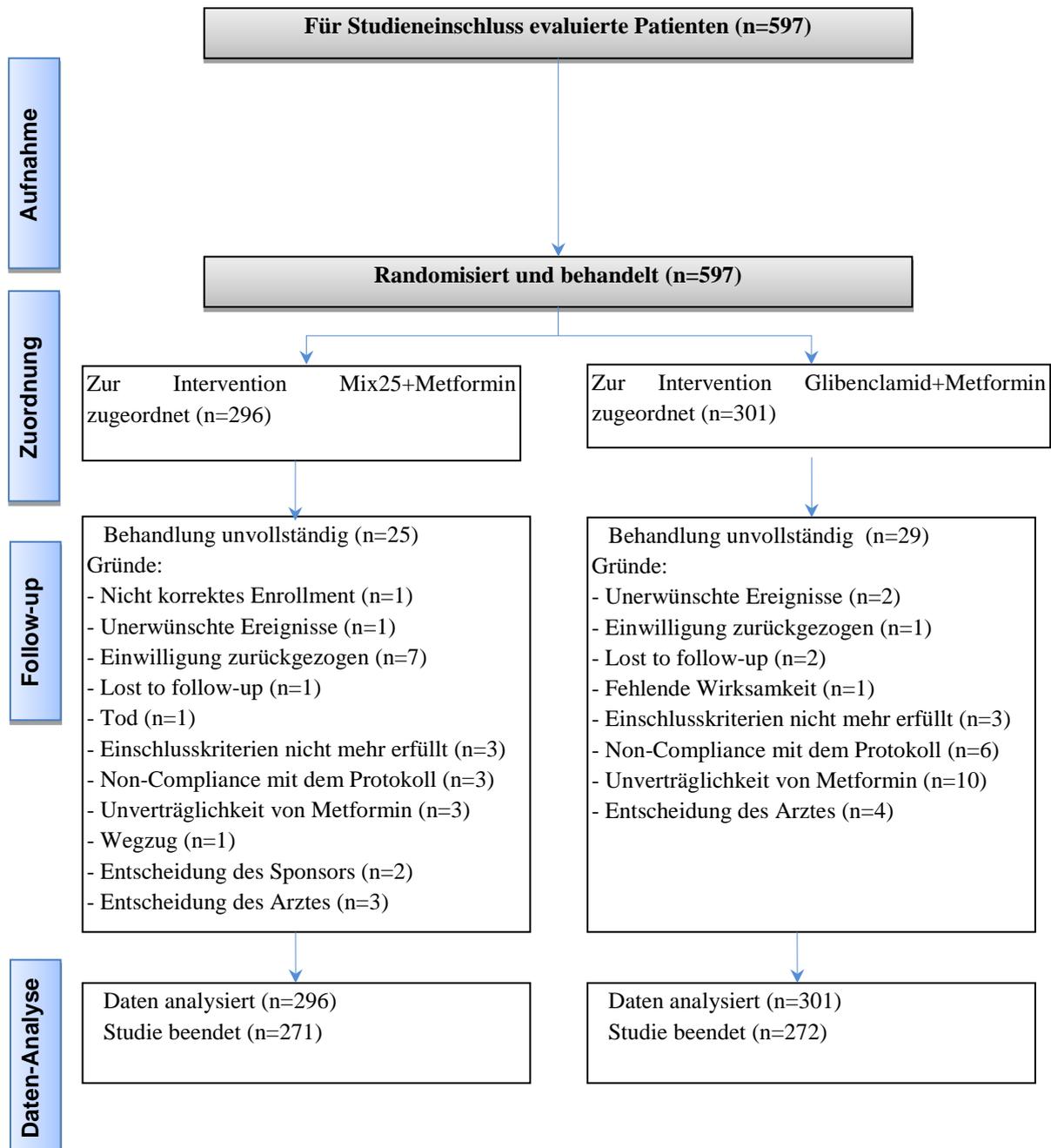


Abbildung 17: Patientenfluss in der Studie Malone et al. 2003

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hermansen et al. 2007

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 24-wöchigen Behandlung mit dem hochselektivem DPP-4-Inhibitor Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter Glimepirid Monotherapie oder in Kombination mit Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multinationale, randomisierte, doppelblinde Parallelstudie mit einer einfachblinden Placebo Run-in Phase gefolgt von einer doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u>            Patienteninformation und Einwilligungserklärung;            Männer und Frauen im Alter von mindestens 18 und höchstens 75 Jahren mit Typ-2-Diabetes, die</p> <p>a) bereits mit Glimepirid (in jeder Dosierung) allein oder in Kombination mit Metformin (in jeder Dosierung) behandelt wurden            b) ein anderes OAD in Mono-, Zweifach- oder Dreifachkombinationstherapie erhielten            c) innerhalb der letzten acht Wochen kein OAD einnahmen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u>            Typ-1-Diabetes;            Behandlung mit Insulin innerhalb der letzten acht Wochen vor Eintrittsuntersuchung;            renale Dysfunktion (Kreatinin-Clearance &lt;45 ml/min bzw. &lt;60 ml/min bei Therapie mit Metformin);            Hypersensitivität, Intoleranz oder Kontraindikation gegen Glimepirid, anderen Sulfonylharnstoff-Substanzen, Metformin oder Pioglitazon (als Rescue-Therapie in die Studie eingeschlossen)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	keine Angabe
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Sitagliptin 100 mg bzw. Placebo einmal täglich zusätzlich zu Glimepirid allein oder in Kombination mit Metformin in einer stabilen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung</p> <p>Patienten mit HbA1c <math>\geq 7,5\%</math> und <math>\leq 10,5\%</math>, die bereits mindestens 10 Wochen mit Glimperid in einer stabilen Dosierung (<math>\geq 4</math> mg/Tag bis maximal 8 mg/Tag) allein oder in Kombination mit Metformin (<math>\geq 1500</math> mg/Tag bis maximal 3000 mg/Tag) behandelt waren, kamen in eine zweiwöchige, einfachblinde Placebo Run-in Phase.</p> <p>Bei Patienten ohne OAD Medikation mit einem HbA1c <math>\geq 9\%</math>, Patienten unter Monotherapie mit anderen OAD mit HbA1c <math>\geq 7,5\%</math> sowie Patienten unter Zwei- oder Dreifachtherapie mit anderen OAD mit HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> und <math>\leq 10,5\%</math> wurde die Behandlung auf Glimperid allein oder in Kombination mit Metformin umgestellt. Es folgte eine Dosis-Titrationsphase für bis zu vier Wochen und dann eine Dosis-stabilisierungsphase von bis zu 10 Wochen. Wenn der HbA1c danach bei <math>\geq 7,5\%</math> und <math>\leq 10,5\%</math> lag, folgte eine zweiwöchige, einfachblinde Placebo Run-in Phase.</p> <p>Bei Patienten, die während der Run-in Phase eine adäquate Compliance (<math>\geq 75\%</math>) hatten, wurden die Ausgangswerte erhoben und eine Randomisierung über IVRS in einer 1:1 Ratio durchgeführt: Sitagliptin 100 mg oder Placebo einmal täglich zusätzlich zu Glimperid allein oder in Kombination mit Metformin in einer stabilen Dosierung</p> <p>Während der 24-wöchigen Behandlungsdauer:          Patienten, bei denen spezifische senkende glykämische Ziele (FPG <math>&gt;270</math> mg/dl zwischen Randomisierung und Woche 6, FPG <math>&gt;240</math> mg/dl nach Woche 6 bis Woche 12, FPG <math>&gt;200</math> mg/dl nach Woche 12 bis Woche 24) nicht erreicht wurden, erhielten eine open-label Rescue Therapie (Pioglitazon 30 mg/Tag) bis zur Beendigung der Studie. Diese Patienten verblieben in der Studie für zusätzliche Erfahrungen in Bezug auf die Sicherheit der Kombination von Sitagliptin und Glimperid<math>\pm</math>Metformin. Ein vorzeitiger Studienabbruch erfolgte bei Patienten, wenn sie unter mindestens vierwöchiger Rescue-Therapie standen und die FPG konsistent <math>&gt;200</math> mg/dl lag.</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)	<p><b>Wirksamkeit</b></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u>          Die Änderung des HbA1c-Wertes zwischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Ausgangswert und Woche 24</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>FPG: Änderung vom Ausgangswert zu Woche 24</p> <p>Plasma Lipide: Änderung in Prozent vom Ausgangswert zu Woche 24 (TC, LDL-C, Triglyceride, HDL-C und non-HDL-C)</p> <p><math>\beta</math>-Zellfunktion</p> <p>Homeostasis model assessment (HOMA)-Insulin Resistance</p> <p>quantitativer Insulin Sensitivitäts-Check Index</p> <p>Bestimmung der Änderung des HbA1c-Ausgangswertes unter einigen präspezifizierten Subgruppen, darunter HbA1c-Ausgangswert Level (größer, kleiner, gleich Mittelwert und über die Kategorien &lt;8%, <math>\geq</math>8% und &lt;9%, <math>\geq</math>9%), vorheriger OAD Status, Geschlecht, Rasse, Alter (größer, kleiner, gleich Ausgangsmittelwert), BMI (größer, kleiner, gleich Ausgangsmittelwert), Diabetes-Dauer, HOMA-IR, HOMA-<math>\beta</math> (jeweils größer, kleiner, gleich Ausgangsmittelwert) und metabolisches Syndrom</p> <p><b>Sicherheit und Verträglichkeit:</b></p> <p>klinische Untersuchung</p> <p>Vitalzeichen</p> <p>12-Kanal EKG</p> <p>Laborparameter zur Sicherheit: Hämatologie (großes Blutbild, Differentialblutbild, absolute Anzahl an Neutrophilen), klinische Chemie (einschließlich ALT, AST, Gesamt-Bilirubin und Alkalinphosphatase) und Urinstatus</p> <p>unerwünschte Ereignisse (von besonderem Interesse: Hypoglykämien und gastrointestinale AEs wie abdominaler Schmerz, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall)</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	<p>Anzahl an untersuchten Patienten: 1098</p> <p>Anzahl der randomisierten Patienten: 441</p> <p>Sitagliptin n=222</p> <p>Placebo n=219</p>
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde so aufgebaut, dass eine wahre Differenz von 0,5% im Mittelwert Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zwischen Sitagliptin und Placebo für einen zweiseitigen Test bei <math>\alpha=0,05</math> mit einer Power von <math>&gt;99\%</math> für die gesamte Kohorte und <math>&gt;90\%</math> für jedes Stratum erfasst werden kann.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein vorzeitiger Studienabbruch erfolgte bei Patienten, wenn sie unter mindestens vierwöchiger Rescue-Therapie standen und die FPG konsistent >200 mg/dl lag.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	computergesteuerte Randomisierung interactive voice response system
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratum 1: Glimепирid Stratum 2: Glimепирid+Metformin
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	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?	IVRS zur Überwachung der Registrierung, Bestimmung der Studienmedikation und Gewährleistung, dass annähernd 50% der Patienten jedem Stratum zugeordnet werden
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	doppelblinde Durchführung IVRS
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht näher beschrieben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 24 wurde mit dem Kovarianz Model (ANCOVA) analysiert. Die Analysen wurden angepasst an die HbA1c Ausgangswerte und Stratum (mit oder ohne Metformin-Therapie bei der 3. Visite). Wirksamkeitsanalysen wurden mit der Population „alle Patienten, die behandelt wurden“ (all-patients-treated) durchgeführt, die aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und von denen der Ausgangswert und mindestens ein Wert nach dem Ausgangswert vorhanden war. Fehlende Daten wurden nach der LOCF-Methode behandelt. Die Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo im HbA1c-Wert und anderen Wirksamkeitsendpunkten wurden ermittelt, indem man den Unterschied des Mittelwerts (oder Änderung des Prozentsatzes) im least squares vom

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert zu Woche 24 bestimmt hat. Die gesamte Kohorte (beide Strata zusammengefasst) wurde als primäre Wirksamkeitspopulation analysiert, zusätzliche key-Analysen schlossen alle primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte für jedes Stratum individuell ein. Der Anteil an Patienten, die das Ziel HbA1c &lt;7,0% an Woche 24 erreicht hatten, wurde unter den Behandlungsgruppen verglichen. Ein ANCOVA Model wurde benutzt, um die Konsistenz des HbA1c senkenden Effekts von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo innerhalb der vordefinierten Subgruppen zu bestimmen indem man die Mittelwerts-Differenzen der between-group LS und die 95% Konfidenzintervalle untersuchte.</p> <p>Eine time-to-glycaemic-rescue Analyse wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer und log-rank-Test durchgeführt. Der Anteil an Patienten, die eine glykämische Rescue-Therapie erhielten, wurde in den Behandlungsgruppen verglichen. Um den Einfluss der rescue-Therapie auf die Vergleiche in der Wirksamkeit zu vermeiden, wurden Daten, die nach Beginn der Pioglitazon Rescue Therapie erhoben wurden als fehlend behandelt.</p> <p>Sicherheit- und Verträglichkeits-Analysen wurden mit der all-patients-as-treated Population durchgeführt, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben, einschloss. Bewertete Sicherheitsparameter schlossen AEs, Laborwerte zur Sicherheit, Körpergewicht, Vitalzeichen und EKG ein. Daten, die nach Beginn einer Rescue-Therapie erhoben wurden, wurden aus der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen. Inferential testing wurde für die Differenzen zwischen den Gruppen durchgeführt bezüglich Hypoglykämie, bestimmten gastrointestinalen AEs und Änderung des Körpergewichts.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für jeden Subgruppenfaktor wurden im ANCOVA Model die Bedingungen für Behandlung, Stratum, Subgruppe, Interaktion treatment-by-subgroup und HbA1c-Ausgangswert berücksichtigt. Für den Subgruppenfaktor vorheriger antihyperglykämischer Therapiestatus wurde das Stratum nicht in das ANCOVA Model eingeschlossen. Es wurde kein formales treatment-by-subgroup testing durchgeführt

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		um die statistische Signifikanz der Ergebnisse zu beurteilen.
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart (Abbildung 18)
<b>13a</b>	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) randomisierte Patienten: 441 Stratum 1 (Glimperid): 212 Stratum 2 (Glimperid+Metformin): 229 b) Behandlung erhalten: Sitagliptin: 222 (106 in Stratum 1, 116 in Stratum 2) Placebo: 219 (106 in Stratum 1, 113 in Stratum 2) c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: Sitagliptin: 222 Placebo: 219
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 18)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten erhielten nach einer eventuellen Dosis-Titrations- (bis zu vier Wochen) und Dosis-Stabilisierungs-Phase (bis zu 10 Wochen) eine zweiwöchige Run-in Phase und wurden danach während der Behandlungsphase über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt. Start der Studie: April 2005 Ende der Studie: Januar 2007
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

DPP-4 dipeptidyl peptidase-4; OAD oral hypoglycaemic agents; Hb Hämoglobin; FPG fasting plasma glucose; TC total cholesterol; LDL-C low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C high-density lipoprotein cholesterol; HOMA homeostasis model assessment; BMI body mass index; EKG Elektrokardiogramm

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

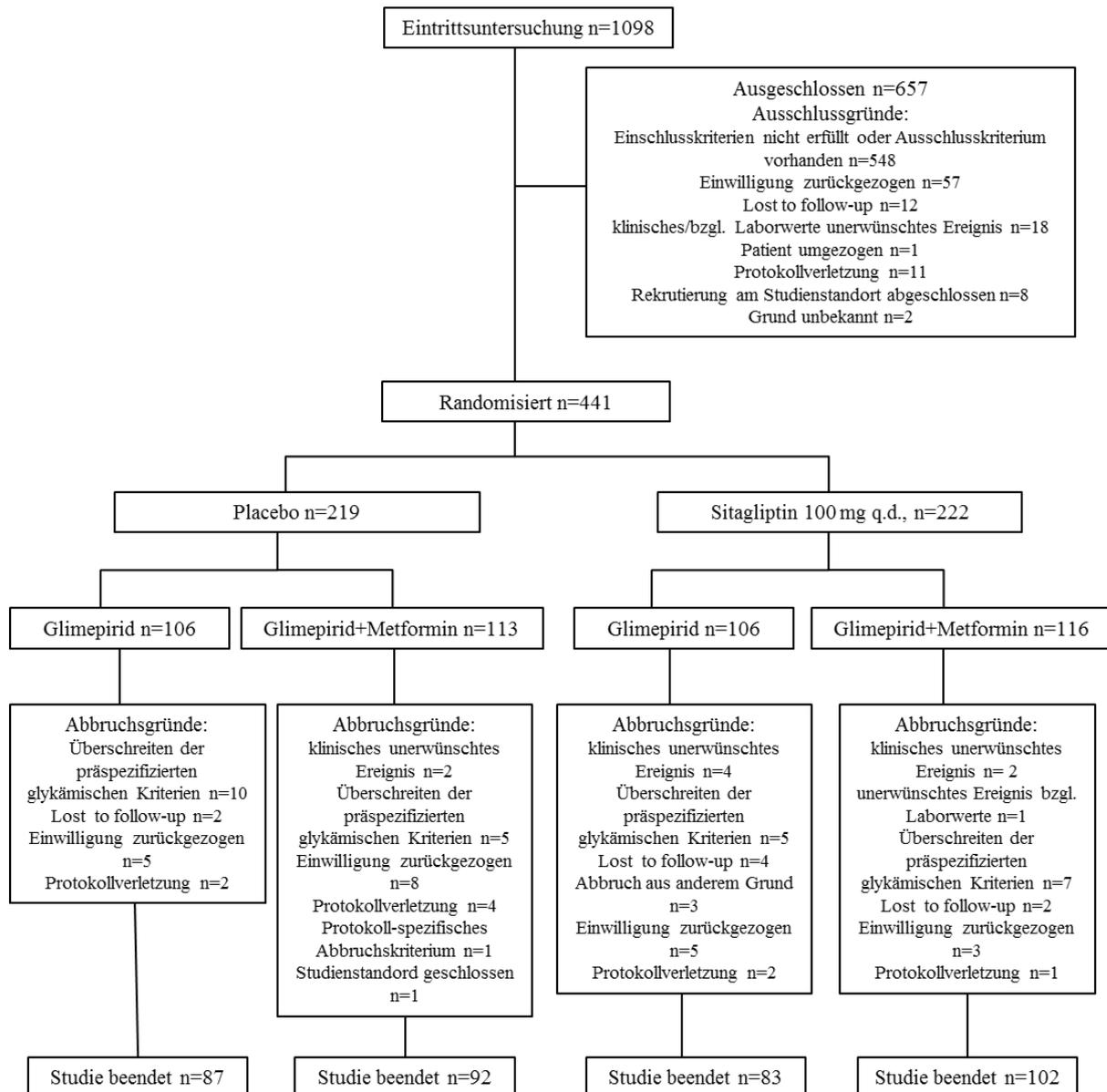


Abbildung 18: Patientenfluss in der Studie Hermansen et al. 2007

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Owens et al. 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des DPP-4-Inhibitors Linagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter Kombinationsbehandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoffen eine unzureichende Blutzuckerkontrolle haben
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrale, randomisierte, doppelblinde Parallelstudie; Zuteilungsverhältnis 3:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u>            Patienteninformation und Einwilligungserklärung;            Patienten mit Typ-2-Diabetes:            ≥18 und ≤80 Jahre            BMI ≤40 kg/m<sup>2</sup>            HbA1c ≥53 mmol/mol (≥7,0%) und ≤86 mmol/mol (≤10,0%)            unter Therapie mit ≥1500 mg Metformin (oder die maximal tolerierte Dosis) und Sulfonylharnstoffen in der maximal tolerierten Dosierung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u>            klinischer Zustand des Patienten interferiert nach Meinung des Prüfarztes mit Teilnahme;            Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke innerhalb der letzten sechs Monate vor der Registrierung;            eingeschränkte Leberfunktion;            Nierenversagen oder eingeschränkte Nierenfunktion;            akute oder chronische metabolische Azidose;            angeborene Galaktoseintoleranz;            Stillzeit oder Schwangerschaft;            Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, GLP-1 Analogen, Insulin oder Medikamente zum Abnehmen innerhalb der letzten drei Monate vor der Registrierung;</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	100 Studienzentren in 11 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	zweiwöchige Placebo Run-in Phase, danach Randomisierung: Linagliptin 5 mg oder Placebo einmal täglich

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		zusätzlich zur Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen Alle Patienten erhielten ein Blutglukosegerät zur Selbstkontrolle und die entsprechende Einweisung in die Benutzung des Gerätes sowie eine Diätberatung.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Wirksamkeit:</b>  <u>Primäres Zielkriterium:</u>          Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Ausgangswert und Woche 24  <u>Sekundäre Zielkriterien:</u>          Anteil an Teilnehmern, die nach 24 Wochen einen HbA1c-Wert von &lt;48 oder &lt;53 mmol/mol (&lt;6,5 bzw. &lt;7%) erreichten;          Anteil an Teilnehmern, die nach 24-wöchiger Behandlung eine Reduktion des HbA1c-Wertes um <math>\geq 6</math> mmol/mol (<math>\geq 0,5\%</math>) erreichten;          Änderung des Nüchtern-Glukosewertes im Plasma vom Ausgangswert  <u>weitere Endpunkte:</u>          Einsatz der Rescue-Medikation;          Nüchtern-Insulinwert im Plasma;          HOMA-<math>\beta</math>, HOMA IR und disposition index;          Änderungen im Körpergewicht;          Änderungen im Taillenumfang          Änderungen der Plasmalipide  <b>Verträglichkeit und Sicherheit:</b>          Inzidenz und Intensität von unerwünschten Ereignissen;          Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen;          klinische Untersuchung;          Vitalzeichen (Blutdruck und Puls);          12-Kanal EKG;          klinische Laborwerte</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	registriert: 1598 in die Placebo Run-in Phase aufgenommen: 1136 randomisiert: Linagliptin: 793 Placebo: 265
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Probengröße von 800 Patienten (600 Linagliptin, 200 Placebo), um eine Power von >99% zu erreichen, die einen Behandlungsunterschied von 0,7% erfasst, bei einer angenommenen Standardabweichung von 1,2% für die Differenz im Ausgangswert HbA1c

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	vorzeitige Beendigung, wenn die Nüchternblutglukosespiegel trotz Rescue-Medikation während der ersten 12 Wochen >13,3 mmol/l bzw. während der letzten 12 Wochen >11,1 mmol/l lagen und der Prüfarzt keinen weiteren Glukose senkenden Effekt mehr erwartete.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht berichtet
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung über den HbA1c-Wert: <69 vs. ≥69mmol/mol (<8,5 vs. ≥8,5%)
<b>9</b>	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
<b>10</b>	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
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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 Studie wird als doppelblind beschrieben, genauere Angaben fehlen.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine nähere Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des primären Endpunktes (Änderung des HbA1c in mmol/mol (%)) zwischen Ausgangswert und Woche 24) beinhaltete eine Überprüfung der Überlegenheitshypothese vs. Placebo mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) auf dem Level $\alpha=0,05$ (zweiseitig) mit Behandlung als Faktor und Ausgangswert HbA1c mmol/mol (%) als Kovariate. Die primäre Analyse wurde mit dem full analysis set durchgeführt, das alle randomisierten Patienten einschloss, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden und bei denen sowohl der HbA1c Ausgangswert und mindestens ein Wert nach Behandlung vorhanden war. Um fehlende Daten zu ersetzen, wurde das last observation carried forward Prinzip verwendet. Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		um den Einfluss von wichtigen Protokollverletzungen und vorzeitige Beendigung sowie fehlende Daten, wie mixed-model repeated measures zu beurteilen. Sekundäre und andere Endpunkte wurden mit explorativen ANCOVA analysiert. Hypoglykämien und der Einsatz von Rescue-Therapie wurden mit logistischer Regression und Kaplan-Meier analysiert. ANCOVA für die Nüchtern-Biomarker und abgeleitete Indices nutzten HbA1c-Ausgangswert und die Ausgangswerte der entsprechenden Biomarker bzw. abgeleiteten Index als konstante Kovariate. In die Analyse der HOMA Daten wurden Patienten, die eine Rescue-Medikation erhielten, nicht mit eingeschlossen und das last observation carried forward Prinzip wurde verwendet, um fehlende Daten einzurechnen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht zutreffend
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart (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	a) randomisiert: Linagliptin: 793 Placebo: 265 b) Behandlung erhalten: Linagliptin: 792 Placebo: 263 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: Linagliptin: 778 Placebo: 262
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 19)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patientenerhielten eine zweiwöchige Run-in-Phase und wurden dann über eine Zeitraum von 24 Wochen behandelt. Start der Studie: Februar 2008 Ende der Studie: Mai 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

DPP-4 dipeptidyl peptidase-4; Hb Hämoglobin; HOMA homeostasis model assessment; BMI body mass index; EKG Elektrokardiogramm

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

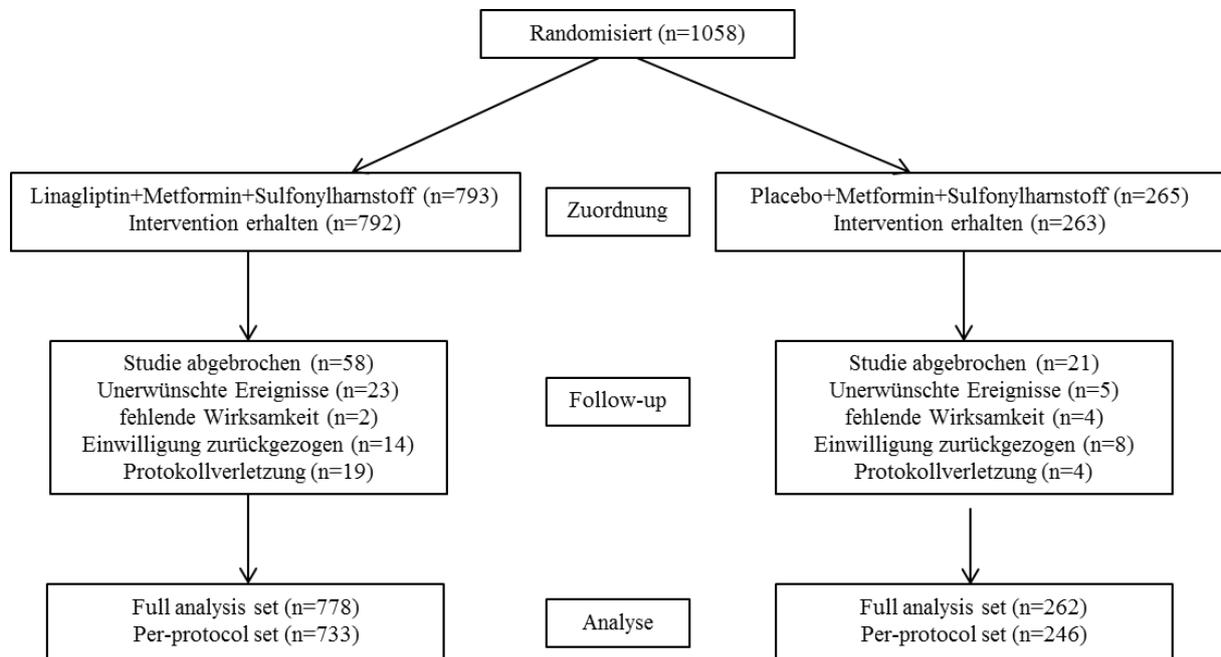


Abbildung 19: Patientenfluss in der Studie Owens et al. 2011

**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 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00006

### 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: D1680L00006**

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht D1680L00006 (Bristol-Myers Squibb, 2012)	CSRL00006

**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 (CSRL00006)

---



---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

**unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik;

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSRL00006)

---

#### 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 (CSRL00006)

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden*

*muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

**ja**

**nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: 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. (CSRL00006)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: 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. (CSRL00006)

---

---

**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-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

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

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: 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. (CSRL00006)

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein*

*Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible 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. (CSRL00006)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: 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 erfolgten verblindet. (CSRL00006)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calle-Pascual et al. 1995

### 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:** Calle-Pascual et al. 1995

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Calle-Pascual et al. 1995	Pub_Calle-Pascual_1995

**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\_Calle-Pascual\_1995)

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

Keine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz Patienten wurden nacheinander randomisiert (Pub\_Calle-Pascual\_1995)

---

**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:

---

Patienten wurden nacheinander randomisiert (Pub\_Calle-Pascual\_1995)

---

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Calle-Pascual\_1995)

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Calle-Pascual\_1995)

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.  
Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

Es 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 (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

## 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:

---

Aufgrund des Studiendesigns (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

**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:

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

Augrund der geringen Patientenzahl in der Studie, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

### 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 (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Calle-Pascual\_1995)

---

### **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:

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

Aufgrund der geringen Patienten in der Studie kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

### 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 (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Calle-Pascual\_1995)

---

**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:

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

## 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-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

Aufgrund der geringen Patienten in der Studie kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

### 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 (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

## 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

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und*

*Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

Aufgrund der geringen Patienten in der Studie kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

### 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 (Pub\_Calle-Pascual\_1995).

---

#### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Calle-

Pascual\_1995).

---

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kvapil et al. 2006

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

**Studie:** Kvapil et al. 2006

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Kvapil et al. 2006	Pub_Kvapil_2006

**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 Studie (Pub\_Kvapil\_2006).

---

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 Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Kvapil\_2006).

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Kvapil\_2006).

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden*

*muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

Es 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 (Pub\_Kvapil\_2006).

---

## 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:

---

Aufgrund des Studiendesigns (Pub\_Kvapil\_2006).

---

### **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

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Kvapil\_2006).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Kvapil\_2006).

---

### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Kvapil\_2006).

---

**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

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Kvapil\_2006).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Kvapil\_2006).

---

**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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Kvapil\_2006).

---

## 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

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Kvapil\_2006).

---

### 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-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Kvapil\_2006).

---

#### 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:

---



---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Kvapil\_2006).

#### 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

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Kvapil\_2006).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Kvapil\_2006).

---

### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Kvapil\_2006).

---

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Malone et al. 2003

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

**Studie:** Malone et al. 2003

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Malone et al. 2003	Pub_Malone_2003

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (Pub\_Malone\_2003).

---

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 Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Malone\_2003).

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Malone\_2003).

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden*

*muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

Es 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 (Pub\_Malone\_2003).

---

## 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:

---

Aufgrund des Studiendesigns(Pub\_Malone\_2003).

---

**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

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Malone\_2003).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Malone\_2003).

---

### 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:  
aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Malone\_2003).

---

---

**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

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Malone\_2003).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Malone\_2003).

---

**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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Malone\_2003).

---

## 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

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Malone\_2003).

---

### 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-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Malone\_2003).

---

#### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Malone\_2003).

---

#### 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

---

Es fand keine Verblindung statt (Pub\_Malone\_2003).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Malone\_2003).

---

### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Malone\_2003).

---

Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hermansen et al. 2007

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

**Studie:** Hermansen et al. 2007

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Hermansen et al. 2007	Pub_Hermansen_2007

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine randomisierte Studie  
(Pub\_Hermansen\_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:

---



---

**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 Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign  
(Pub\_Hermansen\_2007).

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign  
(Pub\_Hermansen\_2007).

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.  
Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

Es 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 (Pub\_Hermansen\_2007).

---

## 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:

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign  
(Pub\_Hermansen\_2007).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der

Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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 (Pub\_Hermansen\_2007).

### 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:

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign  
(Pub\_Hermansen\_2007).

---

## 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-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Hermansen\_2007).

---

### 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:

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign  
(Pub\_Hermansen\_2007).

---

**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-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Hermansen\_2007).

---

**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

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign  
(Pub\_Hermansen\_2007).

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-*

*Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Hermansen\_2007).

---

#### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Hermansen\_2007).

---

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Owens et al. 2011

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

**Studie:** Owens et al. 2011

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Her Owens et al. 2011	Pub_Owens_2011

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (Pub\_Owens\_2011).

---

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 Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub\_Owens\_2011).

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub\_Owens\_2011).

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden*

*muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

Es 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 (Pub\_Owens\_2011).

---

## 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

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub\_Owens\_2011).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Owens\_2011).

---

### 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

---

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub\_Owens\_2011).

---

---

## 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-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Owens\_2011).

---

**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

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub\_Owens\_2011).

---

### 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-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Owens\_2011).

---

#### 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

---

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub\_Owens\_2011).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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 (Pub\_Owens\_2011).

---

### 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:

---

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Pub\_Owens\_2011).

---