

Mitteilung über nachzureichende Angaben gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO

Modul Abschnitt	Thema	Prüfvermerk G-BA
Modul 4A, Abschnitt 4.2.3.2	Spracheinschränkung	<p>Abschnitt 4.2.3.2 Bibliographische Recherche</p> <p><i>[...] Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z.B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und <u>begründen</u> Sie diese.</i></p> <p>In diesem Abschnitt wird folgende Einschränkung von Ihnen angegeben „Humanstudien mit englischem oder deutschem Volltext“</p> <p>Geben Sie hierfür eine Begründung an.</p> <p><u>Antwort AZ/BMS:</u></p> <p>Die fehlende Begründung wurde hinzugefügt.</p> <p>Bei allen Recherchen werden nur Humanstudien mit englischem oder deutschem Volltext berücksichtigt. Auf nichthumane Studien und anderssprachige Texte wurde verzichtet, da hier die Versorgung der Patienten (also Menschen) in Deutschland dargestellt wird und relevante nationale Publikationen in deutscher oder englischer bzw. überregionale Publikationen in der Regel in englischer Sprache veröffentlicht werden. Diese Einschränkung führt nicht dazu, dass Studien zu dem bewertenden Arzneimittel in den Anwendungsgebieten nicht identifiziert wurden, da alle relevanten Studien in englischer Sprache publiziert wurden. Wir gehen auch nicht davon aus, dass dadurch relevante Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie übersehen wurde.</p>
Modul 4A, Abschnitt	Endpunkte	Abschnitt: 4.2.5.2

4.2.5.2

[...]Die Darstellung soll [...] 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.[...]

Überprüfen Sie die im Abschnitt 4.2.5.2 vorgenommenen Angaben auf Konsistenz zu dem Abschnitt 4.3.1.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation); Tab. 4-9 und Abschnitt 4.3.1.3 (Ergebnisse aus randomisierten Studien) Tab 4-16 sowie Abschnitt 4.3.2.1.3 (Ergebnisse aus indirekten Vergleichen) Tab. 4-67.

Die in Abschnitt 4.2.5.2 vorgenommene Aufzählung der von Ihnen berücksichtigten patientenrelevanten Zielgrößen stimmt nicht mit den in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten überein.

Antwort AZ/BMS:

Der Abschnitt 4.2.5.2 wurde entsprechend geändert.

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollten grundsätzlich 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

Relevante Studiendaten liegen nur für die Endpunkte Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, unerwünschte Ereignisse sowie kardiale Morbidität und Mortalität vor. Mortalität war in der Studie D1680L00006 nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht adäquat im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Es gab jedoch nach 24 Wochen weder in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe noch in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe Todesfälle.

Zu den Zielgrößen stationäre Behandlungen, hyperosmolare Komata, Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle und Therapiezufriedenheit sowie die Folgekomplikationen Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen, gefäßbedingte

		<p>nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität liegen keine relevanten Studiendaten vor, über sie wird daher nicht weiter berichtet. Der in der Studie erhobener Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D wurde nicht berücksichtigt, da für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine relevanten Daten publiziert wurden.</p>														
<p>Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2</p>	<p>Endpunkte</p>	<p>Überprüfen Sie die im Abschnitt 4.3.1.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation); Tab. 4-9 und Abschnitt 4.3.1.3 (Ergebnisse aus randomisierten Studien) Tab 4-16 sowie Abschnitt 4.3.2.1.3 (Ergebnisse aus indirekten Vergleichen) Tab. 4-67 vorgenommenen Angaben auf Konsistenz.</p> <p>z.B. wird in Tab. 4-16 der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufgeführt. Dieser ist nicht in Tab 4-9 enthalten. In Tab. 4-16 wird der Endpunkt als nicht untersucht aufgeführt.</p> <p><u>Antwort AZ/BMS:</u></p> <p>Die Tabellen wurden entsprechend abgeändert.</p> <p>Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="678 1094 2047 1383"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Studiendesign</th> <th>Population</th> <th>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</th> <th>Studiendauer</th> <th>Ort und Zeitraum der Durchführung</th> <th>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>D1680L00006</td> <td>RCT, doppelblind, parallel,</td> <td>Erwachsene Patienten mit</td> <td>Sulfonylharnstoff+ Metformin</td> <td>Screening Periode: 2</td> <td>International</td> <td>Primäres Ziel:</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	D1680L00006	RCT, doppelblind, parallel,	Erwachsene Patienten mit	Sulfonylharnstoff+ Metformin	Screening Periode: 2	International	Primäres Ziel:
Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte										
D1680L00006	RCT, doppelblind, parallel,	Erwachsene Patienten mit	Sulfonylharnstoff+ Metformin	Screening Periode: 2	International	Primäres Ziel:										

		<p>placebokontrolliert, multizentrisch</p> <p>Diabetes mellitus Typ-2, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Kombination von Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie haben (HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ bei der ersten Visite)</p> <p>+Saxagliplin (5 mg) (n= 129)</p> <p>Sulfonylharnstoff+ Metformin+Placebo (n= 128)</p> <p>Wochen vor Randomisierung</p> <p>06/2010 – 06/2011</p> <p>Behandlung: 24 Wochen</p> <p>Veränderung des HbA1c (ausgehend vom Ausgangswert)</p> <p>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sowie weitere Endpunkte:</p> <p>Gewichtsveränderung</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Hypoglykämien</p> <p>kardiale Ereignisse</p> <p>Veränderung der Lebensqualität , gemessen mittels Fragebogen EQ-5D</p>
--	--	--

RCT: randomisierte kontrollierte Studie, HbA1c: glykiertes Hämoglobin

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)
D1680L00006	ja	ja	ja	ja*	ja

*Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet.

Tabelle 4-17: 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	ja*	nein	ja

*EQ-5D wurde nicht berücksichtigt, da für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine relevanten Daten publiziert wurden

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)
D1680L00006	ja	ja	ja	nein	ja
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin					
Calle-Pascual et al. 1995	ja	ja	ja	nein	ja
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin					
Kvapil et al. 2006	ja	ja	ja	nein	ja
Malone et al. 2003	ja	ja	ja	nein	ja
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor					
Hermansen et al. 2007	ja	ja	ja	nein	ja
Owens et al. 2011	ja	ja	ja	nein	ja

Die Tabelle 4-68 entfällt.

<p>Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>Abschnitt 4.3.1.3.2</p>	<p>Subgruppenanalysen</p>	<p>Abschnitt: 4.2.5.5</p> <p><i>[...]Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Geschlecht</i> - <i>Alter</i> - <i>Krankheitsschwere bzw. -stadium [...]</i> <p><i>[...]Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten</i></p> <p><i>Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.[...] .[...]</i></p> <p><i>Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.</i></p> <p>Aus den Angaben ist nicht ersichtlich, ob bzw. welche Subgruppen in den einzelnen Studien a priori geplant waren. Prüfen Sie die Angaben und ergänzen Sie diese ggf.</p> <p>Überprüfen Sie danach die Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 (Subgruppenanalysen - RCT), ob alle in den Studien a priori geplanten Subgruppenanalysen entsprechend berücksichtigt wurden.</p> <p><u>Antwort AZ/BMS:</u></p> <p>In der Studie D1680L00006 wurden a priori Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) sowie Ethnie für die Endpunkte HbA1c, postprandialer Blutzucker (PPG) und Nüchternblutzucker (FPG) geplant.</p> <p>Die Interaktionstests ergaben keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen in der Studienpopulation bezüglich Alter und Ethnie. Bezüglich Geschlecht wurden im Dossier weitere Analysen post-hoc vorgenommen.</p>
--	---------------------------	--

		<table border="1" data-bbox="676 228 2049 611"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Subgruppe</th> <th>p-Wert für Interaktion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">HbA1c</td> <td>Geschlecht</td> <td>0,7444</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>0,4000</td> </tr> <tr> <td>Ethnie (white/asian)</td> <td>0,3566</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">PPG</td> <td>Geschlecht</td> <td>0,1207</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>0,8111</td> </tr> <tr> <td>Ethnie</td> <td>0,4333</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">FPG</td> <td>Geschlecht</td> <td>0,0649</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>0,2695</td> </tr> <tr> <td>Ethnie</td> <td>0,5194</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="676 691 2049 802">Darüber hinaus wurden für die Studie D1680L00006 die Daten stratifiziert dargestellt und Interaktionstests (falls nicht anders angegeben) für die subgruppenbildenden Faktoren Geschlecht und Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) für alle Endpunkte post hoc für die Zielpopulation durchgeführt und im Dossier dargestellt.</p>	Endpunkt	Subgruppe	p-Wert für Interaktion	HbA1c	Geschlecht	0,7444	Alter	0,4000	Ethnie (white/asian)	0,3566	PPG	Geschlecht	0,1207	Alter	0,8111	Ethnie	0,4333	FPG	Geschlecht	0,0649	Alter	0,2695	Ethnie	0,5194
Endpunkt	Subgruppe	p-Wert für Interaktion																								
HbA1c	Geschlecht	0,7444																								
	Alter	0,4000																								
	Ethnie (white/asian)	0,3566																								
PPG	Geschlecht	0,1207																								
	Alter	0,8111																								
	Ethnie	0,4333																								
FPG	Geschlecht	0,0649																								
	Alter	0,2695																								
	Ethnie	0,5194																								
Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.1.3 ff	Indirekter Vergleich Endpunkte	<p data-bbox="676 951 2049 1058">Überprüfen Sie die im Abschnitt 4.3.2.1.3 Tab. 4-67 vorgenommenen Angaben (insbesondere zu unerwünschten Ereignissen) auf Konsistenz zu den tabellarischen Angaben je Endpunkt (insbesondere unerwünschte Ereignisse Abschnitt 4.3.2.1.3.5; Tab. 4-88)</p> <p data-bbox="676 1137 936 1169"><u>Antwort AZ/BMS:</u></p> <p data-bbox="676 1209 2049 1316">In der Tabelle 4-67 waren für die Studien Calle-Pascual et al. 1995, Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 in der Spalte „Unerwünschte Ereignisse“ fälschlicherweise als nicht berichtet aufgeführt, dies wurde berichtigt.</p> <p data-bbox="676 1356 1841 1388">Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche</p>																								

Studie	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)
D1680L00006	ja	ja	ja	nein	ja
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin					
Calle-Pascual et al. 1995	ja	ja	ja	nein	ja
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin					
Kvapil et al. 2006	ja	ja	ja	nein	ja
Malone et al. 2003	ja	ja	ja	nein	ja
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor					
Hermansen et al. 2007	ja	ja	ja	nein	ja
Owens et al. 2011	ja	ja	ja	nein	ja

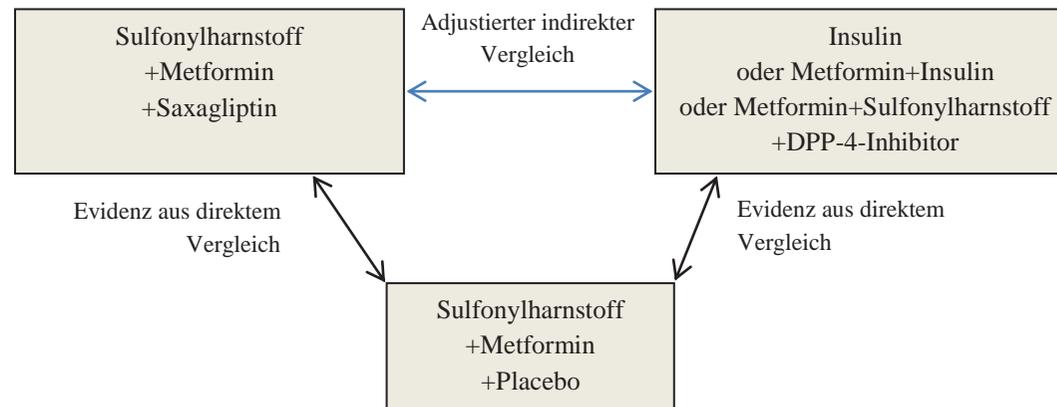
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin	Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo	Insulin	Insulin+Metformin	Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor
1	D1680L00006	•	•			
1	Calle-Pascual et al. 1995		•	•		
2	Kvapil et al. 2006 Malone et al. 2003		• •		• •	

		<p>2 Hermansen et al. 2007 • •</p> <p>Owens et al. 2011 • •</p>
<p>Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.1.3.3</p>	<p>Indirekter Vergleich</p>	<p>Abschnitt 4.3.2.1.3.3 „Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien-indirekte Vergleiche aus RCT“</p> <p>Prüfen Sie die Vollständigkeit der Angaben. Die Angaben entsprechen nicht dem Aufbau der Formatvorlage zur Abbildung der Ergebnisse indirekter Vergleiche sowie Ihrer Darstellung der anderen Endpunkte.</p> <p><u>Antwort AZ/BMS:</u></p> <p>Der Abschnitt 4.3.2.1.3.3 wurde dem Aufbau der Formatvorlage sowie der Darstellung der anderen Endpunkte entsprechend angepasst.</p> <p>Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT</p> <p>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 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).</p> <p><i>Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:</i></p> <p>Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden</p>

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Sulfonylharnstoff+ Metformin+ Saxagliptin	Sulfonylharnstoff+ Metformin+ Placebo	Insulin	Insulin+ Metformin	Metformin+ Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor
1	D1680L00006	•	•			
1	Calle-Pascual et al. 1995		•	•		
2	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 4-80: 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
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin	
Calle-Pascual et al. 1995	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 16 Wochen
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin	
Kvapil et al. 2006	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 16 Wochen
Malone et al. 2003	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 16 Wochen
Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor	
Hermansen et al. 2007	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 24 Wochen
Owens et al. 2011	Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 24 Wochen

Tabelle 4-81: 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 $\leq 3,0$ mmol/L [50 mg/dL]) (bestätigte Hypoglykämien)
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin	
Calle-Pascual et al. 1995	Blutzuckerwert <60 mg/dl oder ein Symptom, das auf Hypoglykämie hinweist (patientenberichtete Hypoglykämien)
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin	
Kvapil et al. 2006	Patientenberichtete Hypoglykämien: symptomatisch Bestätigte Hypoglykämien: symptomatisch mit Blutzuckerwert <2,8 mmol/l oder eine asymptomatischer Blutzuckerwert
Malone et al. 2003	Schwere Hypoglykämie: Patient konnte sich nicht selbst behandeln oder Blutzuckerwert <2.0 mmol/l
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor	
Hermansen et al. 2007	<u>Gesamt:</u> Durch den Patienten berichtete hypoglykämische Ereignisse (im Rahmen von den unerwünschten Ereignisse vom speziellen 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 4F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin						
Calle-Pascual et al. 1995	hoch	nein	nein**	unklar*	ja	hoch
Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin						
Kvapil et al. 2006	hoch	nein	ja	unklar*	nein	hoch
Malone et al. 2003	hoch	nein	unklar*	unklar*	nein	hoch
Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor						
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

Tabelle 4-83: 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	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin						
Calle-Pascual et al. 1995	hoch	nein	nein**	unklar*	nein	hoch
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin						
Kvapil et al. 2006	hoch	nein	ja	unklar*	nein	hoch
Malone et al. 2003	hoch	nein	unklar*	unklar*	nein	hoch
Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor						
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.

Da für die Studien Calle-Pascual et al. 1995, Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 das Verzerrungspotenzial für die einzelnen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und

„Hypoglykämien“ als hoch bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial hoch eingestuft werden. Für die Studien D1680L00006, Hermannsen et al. 2007, und Owens et al. 2011 wurde das Verzerrungspotenzial für die einzelnen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ als niedrig bewertet, daher kann das Verzerrungspotenzial für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte ebenfalls als niedrig betrachtet 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 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – indirekter Vergleich

Zeitpunkte	Studie(n)	Blutzuckerkontrolle	Hypoglykämien	Gesamtbeurteilung
Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs.Insulin				
24/16 Wochen	D1680L00006 Calle-Pascual et al. 1995	Vorteil	Kein Unterschied	kein Zusatznutzen
Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs.Metformin+Insulin				
24/16 Wochen	D1680L00006 Kvapil et al. 2006 Malone et al. 2003	Vorteil	Kein Unterschied	kein Zusatznutzen
Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor				
24 Wochen	D1680L00006 Hermannsen et al. 2007 Owens et al. 2011	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen

Kein Unterschied: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen;

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

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

		<p>Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin / Metformin+Insulin: Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Wertes ergab sich im indirekten Vergleich von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin/Metformin+Insulin ein Vorteil in der Blutzuckersenkung für Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin. Bezüglich der Hypoglykämien zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich daher kein Zusatznutzen zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels.</p> <p>Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor: Auch gegenüber der alternativen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor konnte das zu bewertende Arzneimittel (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin) keinen Zusatznutzen zeigen.</p>
Modul 4A, Anhang A		<p>Anhang 4-A: Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche</p> <p><i>[...]Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.</i></p> <p>Überprüfen Sie die Angaben zum Abschnitt für die „Suchstrategie, Suchstrategien zur Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie“</p> <p><u>Antwort AZ/BMS:</u></p> <p>In der Suchstrategie wurde fälschlicherweise auf den Abschnitt 4.3.1.1.3 verwiesen, dies wurde abgeändert auf den richtigen Abschnitt 4.3.2.1.1.2.</p> <p>Suchstrategien zur Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-103, Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105 dargestellt. Studien wurden</p>

		<p>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.</p>
<p>Modul 4A, Anhang G</p>		<p>Anhang 4-G: Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten</p> <p>Überprüfen Sie die Angaben im Hinblick auf das Setzen der Kreuze und auf die Forderung nach Begründungen.</p> <p>Zum Beispiel</p> <p><u>Studie D1680L00006:</u></p> <p>A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Nr. 3 (keine Begründung angegeben)</p> <p>B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt</p> <p> Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c): Nr. 1 (keine Begründung angegeben)</p> <p> Endpunkt: Hypoglykämien: Nr. 1 (keine Begründung angegeben)</p> <p> Endpunkt: Gewichtsveränderung: Nr. 1 (keine Begründung angegeben)</p> <p> Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Nr. 1 (keine Begründung angegeben), Nr. 3 (kein Kreuz)</p> <p> Endpunkt: Kardiale Ereignisse: Nr. 1 (keine Begründung angegeben), Nr. 3 (kein Kreuz)</p>

Antwort AZ/BMS:

Die Angaben wurden im Hinblick auf Setzen der Kreuze und auf die Forderung nach Begründungen überprüft und entsprechend geändert.

A Nr. 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)

B: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c): Nr. 1:

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSRL00006)

B: Hypoglykämien: Nr. 1:

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSRL00006)

B: Gewichtsveränderung: Nr. 1:

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSRL00006)

B: Unerwünschte Ereignisse: Nr. 1:

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSRL00006)

B: Unerwünschte Ereignisse: Nr. 3:

1. 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:

B: Kardiale Ereignisse: Nr. 1:

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSRL00006)

B: Kardiale Ereignisse: Nr. 3:

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:

Kvapil et al.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c): Nr. 2 (zwei Kreuze, falls „nein“ Begründung)

Antwort AZ/BMS:

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten

(u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Malone et al.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c): Nr. 2 (zwei Kreuze, falls nein Begründung)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Nr. 2 (zwei Kreuze, falls „nein“ Begründung)

Antwort AZ/BMS:

B: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c): Nr. 2:

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und

Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

B: Unerwünschte Ereignisse: Nr. 2:

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten

(u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Hermansen et al.

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Nr. 3 („Patient“ und „Behandler bzw. Weiterbehandler“ je zwei Kreuze gesetzt)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c): Nr. 2 (zwei Kreuze, falls „nein“ Begründung)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Nr. 1 (Kreuz und Begründung auf Plausibilität überprüfen);

„Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts“ (Kreuz und Begründung auf Plausibilität überprüfen)

Antwort AZ/BMS:

A: Nr. 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)

B: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c): Nr. 2:

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

B: Unerwünschte Ereignisse: Nr. 1:

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)

B: Unerwünschte Ereignisse. Einstufung des Verzerrungspotenzials:

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:

Owens et al.

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Nr. 3 („Patient" und „Behandler bzw. Weiterbehandler" je zwei Kreuze gesetzt)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c): Nr. 2 (zwei Kreuze, falls „nein" Begründung)

Endpunkt: Hypoglykämien: Nr. 1 (Kreuz und Begründung auf Plausibilität überprüfen);

Endpunkt: Gewichtsveränderung: Nr. 1 (Kreuz und Begründung auf Plausibilität überprüfen);

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Nr. 1 (Kreuz und Begründung auf Plausibilität überprüfen);

„Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts" (Kreuz und Begründung auf Plausibilität überprüfen)

Antwort AZ/BMS:

A: Nr. 3:

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)

B: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c): Nr. 2:

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

B: Hypoglykämien: Nr. 1:

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)

B: Gewichtsveränderung: Nr. 1:

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)

B: Unerwünschte Ereignisse: Nr. 1:

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

		<p style="text-align: center;">Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung <u>Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_Owens_2011)</u></p> <hr/> <p>B: Unerwünschte Ereignisse. Einstufung des Verzerrungspotenzials:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.</p> <p><input type="checkbox"/> hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.</p> <p style="text-align: center;">falls hoch, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:</p> <hr/> <hr/>
<p>Modul 5 Dateien für Modul 4A</p>	<p>Dokumente Zulassungs- behörden</p>	<p>Im Verzeichnis „Doku-Zulassungsbehörden“ sind veröffentlichte und unveröffentlichte Dokumente des abschließenden Bewertungsberichts aus dem für Deutschland gültigen Zulassungsverfahren, die dem pharmazeutischen Unternehmer vorliegen vollständig als PDF-Format zu hinterlegen.</p> <p>Hierzu zählen auch die Joint Response Assessment Reports.</p>