

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin glargin/Lixisenatid (*Suliqua*[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 B

Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik.....	13
4.2.1 Fragestellung.....	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	18
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	22
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	30
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	31
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	32
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	33
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	40
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	45
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	48
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	48
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	53
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	56

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	57
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	57
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	57
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	58
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	58
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	61
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	61
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	66
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	67
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	67
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	68
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	68
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	68
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	70
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	71
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	71
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	71
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	71
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	72
4.6	Referenzliste.....	74
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		76
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		83
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		85
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		86
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		107

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	18
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	51
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	54
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	54
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	58
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	60

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	62
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	66
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	66
Tabelle 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	70
Tabelle 4-30: Liste der ausgeschlossenen, im Volltext gesichteten Studien bei der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	107
Tabelle 4-32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	111

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BOT	Basal unterstützte orale Therapie
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CT	Konventionelle Insulintherapie
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FRC	<i>Fixed Ratio Combination</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptide-1</i>
GLP-1-RA	GLP-1-Rezeptoragonisten
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NBZ	Nüchternblutzucker
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
OAD	Orales Antidiabetikum
Olive Pen	Olivfarbener Pen (Dosis 30 Einheiten/10 µg – 60 Einheiten/20 µg)
Peach Pen	Pfirsichfarbener Pen (Dosis 10 Einheiten/5 µg – 40 Einheiten/20 µg)
q.d.	quaque die (täglich)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2i	<i>Sodium Dependent Glucose Transporter 2 Inhibitor</i>
SOC	<i>Standard of Care</i>
t.i.d.	ter in die (dreimal täglich)
U	<i>Units</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Am 09.03.2020 hat die Europäische Kommission die Zulassung für folgende Typ II Variation zur Indikationserweiterung von Suliqua® erteilt: "Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)". Das neue Anwendungsgebiet ersetzt das bisherige Label.

In Modul 4B soll der Zusatznutzen der Fixkombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (*Fixed Ratio Combination*, FRC) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind („Insulin-erfahrene Patienten“; Teilanwendungsgebiet B_{neu}), gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Optimierung des Humaninsulinregimes (intensivierte konventionelle Therapie [ICT] + SGLT2-Inhibitor (hier: Empagliflozin) bzw. bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT+ Empagliflozin) oder Optimierung des Humaninsulinregimes + Liraglutid anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden. Bestverfügbare Evidenz sind randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).

Dabei bezieht sich das vorliegende Dossier ausschließlich auf die Therapiesituationen und Kombinationsmöglichkeiten von Insulin glargin / Lixisenatid, welche infolge der Erweiterung des Anwendungsgebietes entstehen. Explizit nennt der G-BA in seinem Antwortschreiben vom 01. August 2019 zur Beratungsanforderung 2019-B-082 „die Kombination aus Suliqua® und orale Antidiabetika (OAD) (außer Metformin), oder die Anwendung von Suliqua® bei Patienten, die in der Vergangenheit einen GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) erhalten haben“. Hingegen sollen „Therapiesituationen und Kombinationspartner von Suliqua®, die im Beschluss vom 16. August 2018 bereits bewertet wurden“, wie die Anwendung bei Patienten welche durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind, nicht berücksichtigt werden. (1)

Daher behandelt dieses Dossier die Kombination der FRC mit Metformin und SGLT-2 Inhibitoren, da die Kombination von Suliqua mit Metformin bereits bewertet wurde.

Darüber hinaus impliziert die Tatsache, dass die FRC in Kombination mit Metformin gegeben werden muss (2), dass Metformin schon vor dem Einsatz der FRC ein Teil der antidiabetischen Therapie war. Eine erstmalige Behandlung mit Metformin gleichzeitig mit oder nach erstmaligem Einsatz eines Basalinsulins würde allen Leitlinien und der medizinischen Praxis zuwiderlaufen.

Die für den Nachweis des Zusatznutzens zu bewertende Intervention ist die Therapie mit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid. Die Kombination dieser beiden Wirkstoffe ist in zwei fixen Dosierungsverhältnissen zugelassen, die, je nach zu verabreichender Dosis Insulin glargin, mit zwei farblich unterschiedlich gestalteten Fertigpens (pfirsichfarben; *Peach Pen* und olivfarben; *Olive Pen*) verabreicht werden.

Relevant für das vorliegende Teilanwendungsgebiet B_{neu} ist der olivfarbene Pen (*Olive Pen*) mit der Wirkstoffkombination im Verhältnis 3:1, d. h. 3 Einheiten Insulin glargin zu 1 μg Lixisenatid. Mit diesem Pen soll die FRC in Dosierungen von 30 Einheiten Insulin glargin / 10 μg Lixisenatid bis 60 Einheiten Insulin glargin / 20 μg Lixisenatid verabreicht werden. Für Patienten, deren basal unterstützte orale Therapie (BOT) eine Dosis von weniger als 30 Einheiten Insulin beinhaltet, kommt zwar auch die Anwendung des pfirsichfarbenen Pen in Frage. Da dieser jedoch in Deutschland auch zukünftig nicht vermarktet wird (2), beschränkt sich das Modul 4B ausschließlich auf die Anwendung des olivfarbenen Pens.

Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung, deren Blutzucker mit einem Basalinsulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend reguliert werden kann, wird für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC als zVT die Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Empagliflozin) herangezogen. Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, deren Blutzucker mit Metformin in Kombination mit einem Basalinsulin nicht ausreichend reguliert werden kann, bildet die Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Empagliflozin) *oder* Optimierung des Humaninsulinregimes + Liraglutid die zVT für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC.

Datenquellen

Der Zusatznutzen der FRC gegenüber der zVT soll auf Basis der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden. Bestverfügbare Evidenz sind RCTs. Hierfür wurde am 09.03.2020 eine bibliographische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine Recherche in der Cochrane-Library Datenbank CENTRAL. Für jede Datenbank wurde eine an die Suchoberfläche adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Eine Suche nach RCTs für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

Die systematische bibliographische Literatursuche sowie die Suche in Studienregistern ergaben keine relevante randomisierte klinische Studie, welche zur Bewertung des Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid im vorliegenden neuen Teilanwendungsgebiet B_{neu} herangezogen werden kann.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	A1	Population nicht wie definiert Therapiesituationen und Kombinationspartner von Suliqua®, die im Beschluss vom 16. August 2018 bereits bewertet wurden, sollen nicht berücksichtigt werden (3).
Intervention	E2	Kombination aus Insulin glargin in individuell festzulegender Dosierung gemäß Fachinformation und Lixisenatid in einer Dosierung $\leq 20 \mu\text{g} / \text{Tag}$.	A2	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, andere Kombinationspartner).
Komparator (Zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	E3	Die Optimierung des Humaninsulinregimes: <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin¹ (ICT + Empagliflozin) <i>oder</i> • Humaninsulin² + Liraglutid³. Dosierung aller Wirkstoffe gemäß Fachinformation.	A3	Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	A4	Es wird kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Studienbericht (CSR), Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	A7	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster, Comment, Letter, Note
Sprache	E8	Keine Einschränkung		

a: nach Festlegung der zVT durch den G-BA.
¹ Kombination aus langwirksamem Basalinsulin (Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin), Insulin glargin, Insulin detemir) und kurzwirksamem Bolusinsulin (Normalinsulin, Insulin glulisin, Insulin aspart, Insulin lispro).
² Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) oder ein langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin, Insulin detemir).
³ Zusätzliche Option zu ICT + Empagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird zunächst auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Die Ergebnisse der Analyse wird anhand der entsprechenden Bewertungsbögen vorgenommen und dokumentiert.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert. Eine Suche nach RCTs für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert. Eine Suche nach RCTs für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt. Ein Zusatznutzen wird nicht beansprucht.

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

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Die *Fixed Ratio Combination* (FRC) aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) war bisher in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert (2).

Am 09.03.2020 hat die Europäische Kommission die Zulassung für folgende Typ II Variation zur Indikationserweiterung von Suliqua® erteilt: "Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)". Das neue Anwendungsgebiet ersetzt das bisherige Label.

Zur Indikationserweiterung von Suliqua® fand eine schriftliche Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bezüglich der Aufteilung der Patientenpopulation

statt. (Beratungsanforderung 2019-B-082). Mit Schreiben vom 01.08.2019 bestimmte der G-BA folgende für die Nutzenbewertung relevante Patientengruppen (1):

- a) Insulin-naive Patienten: Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind. (Teilanwendungsgebiet A_{neu})
- b) Insulin-erfahrene Patienten: Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind. (Teilanwendungsgebiet B_{neu})

Therapiesituationen und Kombinationspartner von Suliqua[®], die im Beschluss vom 16. August 2018 bereits bewertet wurden, sollen dabei nicht berücksichtigt werden.

Daher behandelt dieses Dossier die Kombination der FRC mit Metformin und SGLT-2 Inhibitoren, da die Kombination von Suliqua mit Metformin bereits bewertet wurde.

Darüber hinaus impliziert die Tatsache, dass die FRC in Kombination mit Metformin gegeben werden muss (2), dass Metformin schon vor dem Einsatz der FRC ein Teil der antidiabetischen Therapie war. Eine erstmalige Behandlung mit Metformin gleichzeitig mit oder nach erstmaligem Einsatz eines Basalinsulins würde allen Leitlinien und der medizinischen Praxis zuwiderlaufen.

Im Zuge des vorherigen Bewertungsverfahrens zu Suliqua[®] (2018-03-01-D-346) erfolgte zur zVT am 16.06.2017 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Anforderung 2017-B-051). (3). Die in der Niederschrift vom 29.08.2017 festgelegte zVT wurde am 21.11.2017 per Beschluss des Unterausschuss Arzneimittel geändert, der pharmazeutische Unternehmer darüber am 24.11.2017 schriftlich informiert. Als zVT im Teilanwendungsgebiet B wurde vom G-BA festgelegt (4, 5):

„Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid)“

Dieser Festlegung wird nur teilweise gefolgt. Das Teilanwendungsgebiet B_{neu} umfasst Patienten, die unter einer Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) keine ausreichende Kontrolle ihres Blutzuckers erreichen. Diese sind damit vortherafierten Patienten in der dritten Therapiestufe des NVL-Therapieschemas zuzuordnen. Internationale Leitlinien und die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfehlen für diese Therapiesituation die Kombination von GLP-1-Rezeptoragonisten, SGLT-2-Inhibitoren und Basalinsulinen.

Die Kombination von GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren mit Insulinen hat sich bezüglich der glykämischen Kontrolle im Alltag als wirksam und sicher erwiesen. Dabei stellt die Anwendung von SGLT-2-Inhibitoren aufgrund der oralen Gabe und der geringeren Kosten eine niedrigrschwelligere Therapieeskalation dar und kommen daher früher zur Anwendung als die subkutan verabreichten GLP-1-RA. SGLT-2-Inhibitoren, die in einer

früheren Phase des Therapieverlaufs angesetzt wurden, werden im Behandlungsalltag auch aufgrund der belegten kardio- und renoprotektiven Effekte selbst bei einer weiteren Therapieeskalation sowohl mit GLP-1 als auch mit Bolusinsulin nicht wieder abgesetzt (6, 7). Wie in Abschnitt 3.1.2 des Moduls 3B begründet wird die Kombination aus einer ICT und Empagliflozin die adäquate zVT für die Patienten im Teilanwendungsgebiet B_{neu}.

Weiter heißt es in der Information über die Änderung der zVT: „Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenkern, und nur bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI 10.1056 / NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016;375:311-322. DOI: 10.1056 / NEJMoa1603827) (5).“ Wie ebenfalls im Abschnitt 3.1.2 des Moduls 3B begründet, sind diese beiden Optionen als gleichwertig und im Vergleich zu Metformin überlegene Therapiealternativen bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung anzusehen. Die zVT für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung – Teilanwendungsgebiet B_{2neu} – ist daher gegenüber dem Teilanwendungsgebiet B_{1neu} um die Optimierung des Humaninsulinregimes+ Liraglutid) zu erweitern.

In Modul 4B soll der Zusatznutzen der FRC bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind („Insulin-erfahrene Patienten“) (1), ggü. der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT+Empagliflozin) bzw. bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Empagliflozin) *oder* Optimierung des Humaninsulinregimes + Liraglutid anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden. Bestverfügbare Evidenz sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Patientenpopulation

Für die Darstellung des Nutzens und des Risikos der FRC im Vergleich zu einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie werden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend reguliert werden kann. Bei diesen Patienten entspricht die Anwendung eines GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) bzw. eines kurzwirksamen Insulins (Basal-Bolus-Therapie) einer möglichen Therapieintensivierung gemäß der aktuell gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes mellitus Typ 2 (8). Patienten, bei denen die Optimierungsmöglichkeiten der basalunterstützten oralen Therapie (BOT) nicht vollständig ausgeschöpft wurden, sind nicht durch das Teilanwendungsgebiet B_{neu} der FRC erfasst.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist laut Zulassung Suliqua® als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2.

Suliqua® als FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid ist in zwei fixen Dosierungsverhältnissen zugelassen, die, je nach zu verabreichender Dosis Insulin glargin, mit zwei farblich unterschiedlich gestalteten Fertigpens verabreicht werden. Im pfirsichfarbenen Pen liegt die Wirkstoffkombination im Verhältnis 2:1 vor, d. h. 2 Einheiten Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid. Mit dem pfirsichfarbenen Pen soll die FRC in Dosierungen von 10 Einheiten Insulin glargin / 5 µg Lixisenatid bis 40 Einheiten Insulin glargin / 20 µg Lixisenatid verabreicht werden. Dieser käme für Patienten, deren BOT eine Dosis von weniger als 30 Einheiten Insulin beinhaltet, zwar auch im vorliegend betrachteten neuen Teilanwendungsgebiet B_{neu} grundsätzlich in Frage, wird jedoch aktuell und auch zukünftig nicht vermarktet (2).

Im olivfarbenen Pen (Olive Pen) liegt die Wirkstoffkombination im Verhältnis 3:1 vor, d. h. 3 Einheiten Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid. Mit dem olivfarbenen Pen soll die FRC in Dosierungen von 30 Einheiten Insulin glargin / 10 µg Lixisenatid bis 60 Einheiten Insulin glargin / 20 µg Lixisenatid verabreicht werden. Die zu verabreichende Dosis der FRC wird patientenindividuell zu Beginn der Behandlung auf Grundlage der Art und Dosierung der Vortherapie und in der Erhaltungsphase anhand des Nüchternblutzuckerwerts (NBZ) ermittelt.

Vergleichstherapie

Das Teilanwendungsgebiet B_{neu} umfasst Patienten, die unter einer Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) keine ausreichende Kontrolle ihres Blutzuckers erreichen und die infolgedessen für die Behandlung mit Suliqua® – und gegenüber dem bisherigen Anwendungsgebiet neu – zusätzlich mit SGLT-2-Inhibitoren in Frage kommen. Bei Patienten in diesem Krankheitsstadium hat sich die Kombination aus Insulinen und GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren bzgl. der glykämischen Kontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen des Diabetes mellitus in Versorgungsalltag als wirksam und sicher gezeigt. SGLT-2-Inhibitoren, die in einer früheren Phase des Therapieverlaufs angesetzt wurden, werden im Behandlungsalltag aufgrund der positiven Effekte auch bei einer weiteren Therapieeskalation mit GLP-1-RA oder Bolusinsulin nicht abgesetzt. Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung (Teilanwendungsgebiet $B_{1\text{neu}}$), wird für den Nachweis des Zusatznutzens der FRC als zVT die Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Empagliflozin) herangezogen. Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung (Teilanwendungsgebiet $B_{2\text{neu}}$) bildet die Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Empagliflozin) *oder* Optimierung des Humaninsulinregimes + Liraglutid die zVT für den Nachweis des Zusatznutzens (9).

Da es sich bei den Patienten in diesem Teilanwendungsgebiet B_{neu} um insulinerfahrene Patienten handelt, die auf eine Vortherapie mit einem Basalinsulin, bei der alle Möglichkeiten der Therapieoptimierung ausgeschöpft worden sind, nicht ausreichend angesprochen haben, ist eine Optimierung des Humaninsulinregimes sowohl bei Patienten ohne als auch bei Patienten

mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung nur als Wechsel des Therapieregimes möglich. In Übereinstimmung mit der NVL Diabetes mellitus Typ 2 entspricht dies einer Operationalisierung der Humaninsulinkomponente der zVT als intensiviert konventionelle Therapie (ICT) mit einer Kombination aus Basal- und Bolusinsulin (3, 8). Keinesfalls ist die zVT als BOT zu operationalisieren, da diese Form der Humaninsulintherapie sich gemäß der Definition des neuen Teilanwendungsgebietes B bereits als unzureichend erwiesen hat. Die prandiale Komponente der mit der ICT angestrebten Blutzuckerkontrolle lässt sich gegebenenfalls ebenso wirksam wie mit einem kurzwirksamen Bolusinsulin mit einem kurzwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten erreichen. Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung kann diese Form der Insulintherapie - ggf. aufgrund der kardiovaskulären Vorteile von Liraglutid - eine geeignete Therapie sein. Laut NVL stellt darüber hinaus die konventionelle Therapie (CT) mit einem Mischinsulin bei Patienten, deren Blutzucker unter einer BOT nicht ausreichend reguliert werden konnte, eine mögliche Therapieform dar. Die CT stellt jedoch im Versorgungsalltag eine Ausnahme dar, die nur bei Patienten mit eingeschränkten physischen und psychischen Möglichkeiten (motorische und / oder kognitive Beeinträchtigungen) sowie einem streng reglementierten Tagesablauf (regelmäßige Hauptmahlzeiten, konstantes Aktivitätsprofil) zur Anwendung kommt und daher nicht als optimiertes Humaninsulinregime angesehen werden kann – was sich auch an den seit Jahren konstant rückläufigen Verordnungszahlen der Mischinsuline zeigt. Die im Rahmen der Optimierung des Insulinregimes verwendeten Insuline können außer Humaninsulinen auch Insulinanaloga sein, da Ergebnisse einer Behandlung mit kurz- und langwirksamen Insulinanaloga mit denen von Normalinsulin bzw. Verzögerungsinsulinen vergleichbar sind (3, 9-12).

Patientenrelevante Endpunkte

Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte auf den Gesundheitszustand, die Krankheitsdauer, das Überleben, die Lebensqualität und das Auftreten von Nebenwirkungen der Behandlung.

Studientypen

Basis für den Nachweis des Zusatznutzens sind Ergebnisse zu Endpunkten aus RCTs. Dieser Studientyp liefert bei qualitätsgesicherter Durchführung Ergebnisse der höchsten Evidenzstufe, die zuverlässige Aussagen über den Effekt einer medizinischen Intervention ermöglichen (13).

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. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	A1	Population nicht wie definiert Therapiesituationen und Kombinationspartner von Suliqua®, die im Beschluss vom 16. August 2018 bereits bewertet wurden, sollen nicht berücksichtigt werden (3).
Intervention	E2	Kombination aus Insulin glargin in individuell festzulegender Dosierung gemäß Fachinformation und Lixisenatid in einer Dosierung ≤ 20 µg / Tag.	A2	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, andere Kombinationspartner).
Komparator (Zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	E3	Die Optimierung des Humaninsulinregimes: <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin¹ (ICT + Empagliflozin) <i>oder</i> • Humaninsulin² + Liraglutid³. Dosierung aller Wirkstoffe gemäß Fachinformation.	A3	Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	A4	Es wird kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Publikationstyp	E7	Studienbericht (CSR), Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	A7	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster, Comment, Letter, Note
Sprache	E8	Keine Einschränkung		
<p>a: nach Festlegung der zVT durch den G-BA.</p> <p>¹ Kombination aus langwirksamem Basalinsulin (Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin), Insulin glargin, Insulin detemir) und kurzwirksamem Bolusinsulin (Normalinsulin, Insulin glulisin, Insulin aspart, Insulin lispro).</p> <p>² Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) oder ein langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin, Insulin detemir).</p> <p>³ Zusätzliche Option zu ICT + Empagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung.</p>				

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 erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ 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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 09.03.2020 über die Suchoberfläche PROQUEST in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt.

Weiterhin erfolgte eine Recherche in der Cochrane-Library Datenbank CENTRAL. Für jede Datenbank wurde eine an die Suchoberfläche adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Gesucht wurde nach Datenbankeinträgen, in denen das zu bewertende Arzneimittel selbst (FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid) oder beide Wirkstoffe, die im zu bewertenden Arzneimittel miteinander kombiniert werden (Insulin glargin und Lixisenatid), aufgeführt sind. Dabei wurden Synonyme der Bezeichnung der FRC sowie Synonyme der beiden Wirkstoffe als Freitext- oder ggf. als MeSH-Begriffe verwendet. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde nicht vorgenommen, um eine möglichst breite Suche zu gewährleisten.

Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCTs, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 09.03.2020 eine Suche nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), dem EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) durchgeführt. In www.clinicaltrials.gov und dem EU Clinical Trials Register wurde hierbei nach Datenbankeinträgen recherchiert, in denen das zu bewertende Arzneimittel selbst (FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid) oder beide Wirkstoffe, die im zu bewertenden Arzneimittel miteinander kombiniert werden (Insulin glargin und Lixisenatid), aufgeführt sind. Dabei wurden Synonyme der Bezeichnung der FRC sowie Synonyme der beiden Wirkstoffe verwendet. Im ICTRP sind hingegen nur weniger komplexe Suchen möglich. Daher wurde nach Einträgen gesucht, in denen die FRC oder der Wirkstoff Lixisenatid aufgeführt sind. Es wurde ebenso darauf verzichtet, die Suche nach dem Wirkstoff Lixisenatid über den „UND“-Operator mit der Suche nach Insulin glargin zu verknüpfen. Weitere Einschränkungen der Suche wurden in keinem Fall vorgenommen, um eine möglichst breite Suche zu gewährleisten. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) wurde am 19.03.2020 mittels der „Advanced search“ nach dem zu bewertenden Arzneimittel bei „Product name“, „Active substance name /INN“ und „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code“ durchsucht.

Das AMIS wurde am 19.03.2020 mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern „Arzneimittelname“, „Stoffname“, „Textfelder“ und „Zul. -Nr/Reg.-Nr“ durchsucht.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Webseite des G-BA wurde am 19.03.2020 mittels des Suchfelds nach „Suliqua“ durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern erfolgte nach Entfernung von Duplikaten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2). Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch beide beteiligten Personen geklärt.

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 der behandelnden Personen
- 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 der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.1 zusammenfassend dargestellt und in den Bewertungsbögen Anhang 4-F detailliert dokumentiert.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (14).

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. 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). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. 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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos 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 verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

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 sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Nicht zutreffend.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LixiLan-D LPS14860	nein	ja	Abgebrochen (Verzögerungen bei Rekrutierung)	26 Wochen	FRC, Insulin glargin
LixiLan-India INSLIL08556	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FRC, Insulin glargin
Lixilan-L-CN EFC14944	nein	ja	laufend	30 Wochen	FRC, Insulin glargin
LixiLan-L (EFC12405)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	FRC, Insulin glargin
LixiLan JP-L (EFC14113)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	FRC, Insulin glargin
LIXISL06651	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Lixisenatid + Insulin glargin, Sitagliptin + Insulin glargin
Global Premix LPS15017	nein	ja	laufend	26 Wochen	FRC, Premixed Insulin + Metformin mit oder ohne SGLT2i.
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Lixisenatid + Insulin glargin, Insulin glulisin q.d. + Insulin glargin, Insulin glulisin t.i.d. + Insulin glargin (ICT)
GetGoal-O (EFC12703)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid + Basalinsulin u. / od. OAD,

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Placebo + Basalinsulin u. / od. OAD
PDY12625	nein	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Lixisenatid + Insulin glargin, Liraglutid 1,2 mg + Insulin glargin, Liraglutid 1,8 mg + Insulin glargin
REMIT-iGlarLixi (IIT14739)	nein	nein*	laufend	64 Wochen	FRC, SOC
LixiLan-O (EFC12404)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	FRC, Insulin glargin, Lixisenatid
ACT12374	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FRC, Insulin glargin
GetGoal-Duo 1 (EFC10781)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid + Insulin glargin + Metformin, Placebo + Insulin glargin + Metformin
GetGoal-L (EFC6016)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid + Basalinsulin, Placebo + Basalinsulin
GetGoal-L-Asia (EFC10887)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid + Basalinsulin, Placebo + Basalinsulin
ELIXA (EFC11319)	nein	ja	abgeschlossen	Mindestens 10 Monate	Lixisenatid + SOC, Placebo + SOC
ORIGIN (LTS6035)	nein	ja	abgeschlossen	Median 6 Monate	Insulin glargin + SOC, SOC
EFC12261	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lixisenatid vor der Hauptmahlzeit, Lixisenatid vor dem Frühstück
LixiLan JP-O1 (EFC14112)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen + 26 Wochen Extension	FRC, Lixisenatid

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LixiLan JP-O2 (EFC14114)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	FRC, Insulin Glargin
LanLyx	nein	nein*	abgeschlossen	4 Wochen + 4 Wochen Extension	Lixisenatid, Insulin glargin, Lixisenatid + Insulin glargin in der Extension
PDY14115	nein	ja	abgeschlossen	3 Tage (Behandlungs- dauer)	FRC (Dosis 1), FRC (Dosis 2), Placebo, Insulin glargin
LixiLan-G (EFC13794)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen + 26 Wochen Extension	FRC, GLP-1- Rezeptoragonist
Abkürzungen: FRC: <i>Fixed Ratio Combination</i> aus Insulin glargin und Lixisenatid; ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; OAD: Orales Antidiabetikum; q.d.: quaque die (täglich); SGLT2i: <i>Sodium Dependent Glucose Transporter 2 Inhibitor</i> ; SOC: <i>Standard of care</i> ; t.i.d.: ter in die (dreimal täglich)					

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

Die Angaben in Tabelle 4-3 haben den Stand vom 09.03.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LixiLan-D (LPS14860)	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
LixiLan-India (INSLIL08556)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
Lixilan-L-CN (EFC14944)	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
LixiLan-L (EFC12405)	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
LixiLan JP-L (EFC14113)	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
LIXISL06651	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
Global Premix LPS15017	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
GetGoal-Duo 2 (EFC12626)	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
GetGoal-O (EFC12703)	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
PDY12625	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
REMIT-iGlarLixi (IIT14739)	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
LixilanOne CAN	Einschlusskriterium E3 (Komparator) nicht erfüllt
LixiLan-O (EFC12404)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
ACT12374	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
GetGoal-Duo 1 (EFC10781)	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt
GetGoal-L (EFC6016)	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt
GetGoal-L-Asia (EFC10887)	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt
ELIXA (EFC11319)	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
ORIGIN (LTS6035)	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
EFC12261	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
LixiLan JP-O1 (EFC14112)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
LixiLan JP-O2 (EFC14114)	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
LanLyx	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
PDY14115	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
LixiLan-G (EFC13794)	Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

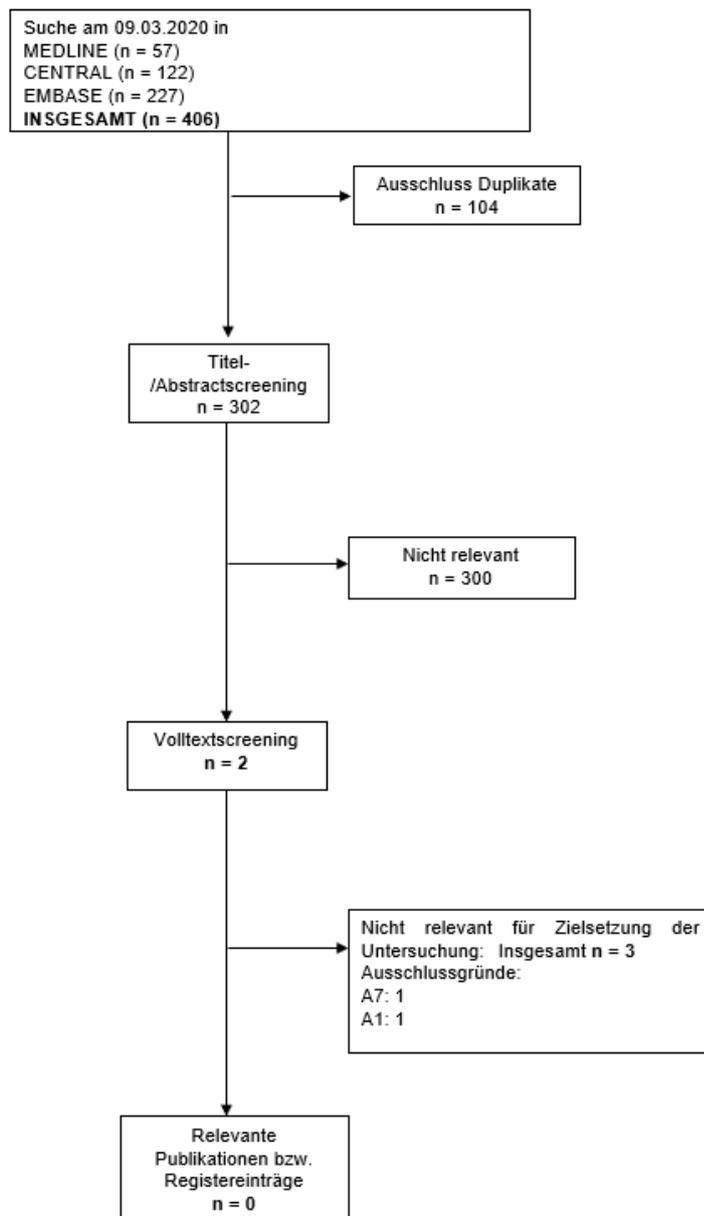


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 09.03.2020. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über PROQUEST sowie in CENTRAL ergab insgesamt 406 Treffer, davon waren 104 Duplikate. Die verbleibenden 302 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. 300 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Für 2 Treffer wurde der Volltext der Publikation geprüft. Diese Publikationen wurden auf folgenden Gründen ausgeschlossen: Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt und Einschlusskriterium E7 (Publikationstyp) nicht erfüllt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B _{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern wurde am 09.03.2020 durchgeführt. Die Suche ergab nach Ausschluss von 5 Duplikaten insgesamt 139 Treffer. Alle Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert 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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Webseite des G-BA am 19.03.2020 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für Suliqua.

4.3.1.1.5 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, 0, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. 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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Weder durch die bibliographische Suche noch durch die Suche in Studienregistern wurden für das Teilanwendungsgebiet **B_{neu}** - Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind – randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die für eine Nutzenbewertung der FRC gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: 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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B _{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa
Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B _{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				
Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B _{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

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 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

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 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

¹⁶ unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	•	•	•	○	○	○
<Studie 2>	•	•	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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.

Nicht zutreffend. Im Rahmen der systematischen Suche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante Studie identifiziert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation) (2).

Weder durch die bibliographische Suche noch durch die Suche in Studienregistern wurden für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} - Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzucker-senkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind – neue randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die für eine Nutzenbewertung der FRC gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 drei 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 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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 <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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 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 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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 Verzerrungsaspekte.

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

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

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante randomisierte, kontrollierte klinische Studie identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

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. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. 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.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante randomisierte, kontrollierte klinische Studie identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht

randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, wurden keine relevanten Studien mit FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert, daher wird kein Zusatznutzen beansprucht.

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 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B _{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.	

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 wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

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, es wurde keine relevante randomisierte, kontrollierte klinische Studie identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} relevante randomisierte klinische Studie identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antwortschreiben zur Beratungsanforderung 2019-B-082. Nachtrag zur Frage der Dossierpflicht. Insulin glargin/Lixisenatid zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Stand: 01.08.2019. 2019.
2. sanofi-aventis groupe. Suliqua® 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung; Suliqua® 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 19.03.2020]. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-051. Stand: 29. August 2017. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2017-B-051 Lixisenatid/Insulin glargin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Stand: 24. November 2017. 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin glargin/Lixisenatid. [online]. Stand: 16.08.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5185/2018-08-16_AM-RL-XII_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-346_TrG.pdf [Zugriff: 12.11.2019]. 2018.
6. Saroka, R. M., Kane, M. P., Busch, R. S., Watsky, J., Hamilton, R. A. SGLT-2 INHIBITOR THERAPY ADDED TO GLP-1 AGONIST THERAPY IN THE MANAGEMENT OF T2DM. *Endocr Pract* 2015; 21(12): 1315-22.
7. Hayden, J., Huang, F., McConnell, L. M., Sainsbury, C. A., Jones, G. C. Evaluation of a combination of SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Primary Care* 2016; 18(3): 135-138.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf [Zugriff: 11.03.2020]. 2014.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec/Liraglutid vom 15. Oktober 2015 [online]. Stand: 15.10.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2358/2015-10-15_AM-RL-XII_Insulin-degludec_Liraglutid_2015-05-15-D-165_BAnz.pdf [Zugriff: 11.03.2020]. 2015.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [online]. Stand: 15.12.2005. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf [Zugriff: 24.11.2017]. 2005.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [online]. Stand: 26.02.2009. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05-03-langwirksame-insulinanaloga-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-2.1194.html> [Zugriff: 24.11.2017]. 2009.
12. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3D Dulaglutid (Trulicity®) zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Insulin. [online]. Stand: 30.01.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-773/2015-01-30_Modul3D_Dulaglutid.pdf [Zugriff: 14.11.2019]. 2014.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Apidra®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2019. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 17.03.2020]. 2019.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> [Zugriff: 03.12.2019]. 2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²¹ 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. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.03.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [COCHRANE]</p> <p>Die Syntax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	suliqua	2°
S2	soliqua	3°
S3	lixilan	37°
S4	lixlan	0°
S5	iglarlix	44°
S6	"iglar/lix"	1°
S7	S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	55°
S8	lixisenatid*	447°
S9	Lyxumia	11°
S10	(ave0010 OR ave-0010 OR "ave 0010")	6°
S11	S10 OR S9 OR S8	448°
S12	(insulin glargin*)	2.922°
S13	(MESH.EXACT.EXPLODE("Insulin Glargine"))	1.766°
S14	glargin*	2.944°
S15	iglar	165°
S16	lantus	208°
S17	toujeo	17°
S18	abasaglar	6°
S19	lusduna	3°
S20	optisulin	2°
S21	abasria	1°
S22	(hoe901 OR hoe-901 OR "hoe 901")	30°

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.03.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [COCHRANE]</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S23	S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12	3.005°
S24	S23 AND S11	109°
S25	S24 OR S7	115°
S26	(ti(randomized) OR pub(randomized) OR ab(randomized))	605.976*
S27	(ti(randomly) OR pub(randomly) OR ab(randomly))	328.647*
S28	(ti(Placebo) OR pub(Placebo) OR ab(Placebo))	211.722*
S29	(ti(trial) OR pub(trial))	289.230*
S30	(MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic"))	190.322*
S31	(rtype.exact("Clinical Trial, Phase III"))	16.281*
S32	(rtype.exact("Controlled Clinical Trial"))	93.564*
S33	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	501.283*
S34	S33 OR S32 OR S31 OR S30 OR S29 OR S28 OR S27 OR S26	1.341.038*
S35	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4.676.092*
S36	(S34 NOT S35)	1.236.327*
S37	S36 AND S25	57°

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	09.03.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	suliqua (Word variations have been searched)	3
#2	soliqua (Word variations have been searched)	4
#3	lixlan (Word variations have been searched)	0
#4	lixilan (Word variations have been searched)	59
#5	iglarlix (Word variations have been searched)	56
#6	"iglar/lix" (Word variations have been searched)	3
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 (Word variations have been searched)	72
#8	lixisenatid* (Word variations have been searched)	288
#9	lyxumia (Word variations have been searched)	21
#10	ave0010 or ave-0010 or "ave 0010" (Word variations have been searched)	45
#11	#8 or #9 or #10	297
#12	insulin glargin* (Word variations have been searched)	2.646
#13	MeSH descriptor: [Insulin Glargine] explode all trees	1.088
#14	glargin* (Word variations have been searched)	2.661
#15	iglar (Word variations have been searched)	252
#16	lantus (Word variations have been searched)	414
#17	toujeo (Word variations have been searched)	30
#18	abasaglar (Word variations have been searched)	4
#19	lisduna (Word variations have been searched)	1
#20	optisulin (Word variations have been searched)	3
#21	abasria (Word variations have been searched)	1
#22	hoe901 or hoe-901 or "hoe 901" (Word variations have been searched)	49
#23	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 (Word variations have been searched)	2.688
#24	#11 and #23 (Word variations have been searched)	125
#25	#7 or #24 (Word variations have been searched)	127
#26	#7 or #24 in Trials (Word variations have been searched)	122

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.03.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	<p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	suliqua	9°
S2	soliqua	19°
S3	lixilan	98°
S4	lixlan	0°
S5	iglarlix	102°
S6	"iglar/lix"	5°
S7	S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	144°
S8	lixisenatid*	1.432°
S9	lyxumia	89°
S10	(ave0010 OR ave-0010 OR "ave 0010")	93°
S11	EMB.EXACT.EXPLODE("lixisenatide")	1.345°
S12	S11 OR S10 OR S9 OR S8	1.483°
S13	(insulin glargin*)	10.950*
S14	(EMB.EXACT.EXPLODE("insulin glargine"))	10.149*
S15	glargin*	10.974*
S16	iglar	469°
S17	lantus	1.948°
S18	toujeo	106°
S19	abasaglar	51°
S20	lisduna	15°
S21	optisulin	20°
S22	abasria	4°
S23	(hoe901 OR hoe-901 OR "hoe 901")	72°

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.03.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	<p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S24	S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13	11.067*
S25	(EMB.EXACT.EXPLODE("insulin glargine plus lixisenatide"))	146°
S26	S24 AND S12	464°
S27	S26 OR S25 OR S7	466°
S28	(ti(random*) OR pub(random*) OR ab(random*))	1.519.884*
S29	(ti(Placebo*) OR pub(Placebo*) OR ab(Placebo*))	309.078*
S30	(ti(double NEAR/1 blind*) OR pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*))	212.240*
S31	EMB.EXACT.EXPLODE("Placebo")	385.940*
S32	S31 OR S30 OR S29 OR S28	1.784.228*
S33	S32 AND S27	227°

²² 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. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09.03.2020
Suchstrategie^{a,b}	suliqua OR soliqua OR lixlan OR lixilan OR "iglar/lixi" OR (lixisenatide OR lixisenatid OR ave0010 OR ave-0010) AND ("insulin glargine" OR "insulin glargin" OR iglar OR abasaglar OR lisduna OR optisulin OR abasria OR hoe901 OR hoe-901) [Other terms]
Treffer	28

^a Auf der Seite *clinicaltrials.gov* verschlagwortete Synonyme der Arzneimittel- und Wirkstoffbezeichnungen (z. B. „iglarlixi“, verschlagwortet als Synonym von „soliqua“) wurden nicht in das Textfeld der Suchmaske eingegeben.

^b Bei der Suche wurden keine Trunkierungen verwendet, da diese für die Suche in diesem Register nicht empfohlen werden.

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	09.03.2020
Suchstrategie	suliqua OR soliqua OR lixlan OR lixilan OR iglarlixixi OR iglar/lixi OR ((lixisenatid* OR lyxumia OR ave0010 OR ave-0010 OR (ave AND 0010)) AND ((insulin AND glargin*) OR glargin* OR iglar OR lantus OR toujeo OR abasaglar OR lisduna OR optisulin OR abasria OR hoe901 OR hoe-901 OR (hoe AND 901)))
Treffer	13

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	09.03.2020
Suchstrategie^a	suliqua OR soliqua OR lixlan OR lixilan OR iglarlixixi OR iglar/lixi OR lixisenatide OR lixisenatid OR lyxumia OR ave0010 OR ave-0010 OR ave 0010
Treffer	236 Einträge für 103 Studien
Treffer ohne Duplikate	98
^a Bei der Suche wurden keine Trunkierungen verwendet, da diese für die Suche in diesem Register nicht empfohlen werden.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-30: Liste der ausgeschlossenen, im Volltext gesichteten Studien bei der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Cowan, J., McKay, G., Fisher, M. GLP-1 receptor agonists and insulin: Where are we now? <i>Practical Diabetes</i> 2012; 29(9): 351-352a.	Einschlusskriterium E7 (Publikationstyp) nicht erfüllt
02	Nct (2018). "Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes (LixiLan-India)." https://clinicaltrials.gov/show/nct03529123 .	Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
[001]	LMC Diabetes Endocrinology, Ltd (2019): The Effect of Soliqua on Glucose Variability in Type 2 Patients Among South Asians (NCT03819790). Stand des Eintrages: 14.05.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819790	A3
[002]	Laniado Hospital (2017): Evaluation of Lixisenatide Efficacy in Diabetes Mellitus Type 2 With Failure of Other GLP-1 Analog (NCT02767596). Stand des Eintrages: 07.04.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767596	A5
[003]	Medical University of Vienna (2015): Feasibility of Once/Daily Administered GLP/1 Receptoragonist (Lixisenatide) in Combination With Basal Insulin (NCT02168491). Stand des Eintrages: 09.05.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168491	A5
[004]	Population Health Research, Institute and Sanofi (2019): Remission Evaluation of a Metabolic Intervention for Type 2 Diabetes With IGLarLixi (NCT03130426). Stand des Eintrages: 28.08.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130426	A1
[005]	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH and Sanofi (2014): Impact of Combined of Lantus (Insulin Glargine) and Lyxumia (Lixisenatide) on Insulin Secretion and Gastric Emptying (NCT01910194). Stand des Eintrages: 22.01.2015. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910194	A6
[006]	Sanofi (2010): Relative Bioavailability and Activity of Different Formulations of Insulin Glargine and Lixisenatide in Patients With Diabetes Mellitus Type 1 (NCT01146678). Stand des Eintrages: 02.03.2011. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01146678	A3
[007]	Sanofi (2011): 24-week Treatment With Lixisenatide in Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Metformin and Insulin Glargine (NCT00975286). Stand des Eintrages: 11.10.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975286	A3

#	Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
[008]	Sanofi (2012): Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Combination Versus Insulin Glargine Alone on Top of Metformin in Type 2 Diabetic Patients (NCT01476475). Stand des Eintrages: 10.02.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476475	A3
[009]	Sanofi (2013): Pharmacodynamic Effects of Lixisenatide Compared to Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Not Adequately Controlled With Insulin Glargine With or Without Metformin (NCT01596504). Stand des Eintrages: 14.10.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596504	A3
[010]	Sanofi (2014): Efficacy and Safety of Lixisenatide Versus Insulin Glulisine on Top of Insulin Glargine With or Without Metformin in Type 2 Diabetic Patients (NCT01768559). Stand des Eintrages: 04.01.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768559	A2
[011]	Sanofi (2015): Efficacy and Safety of Insulin Glargine/ Lixisenatide Fixed Ratio Combination Compared to Insulin Glargine Alone and Lixisenatide Alone on Top of Metformin in Patients With T2DM (NCT02058147). Stand des Eintrages: 09.05.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058147	A1
[012]	Sanofi (2015): Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes (NCT02058160). Stand des Eintrages: 09.05.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058160	A3
[013]	Sanofi (2015): Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine (NCT02200991). Stand des Eintrages: 05.10.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200991	A3
[014]	Sanofi (2015): Efficacy and Safety of Lixisenatide Versus Placebo on Top of Basal Insulin and/or Oral Antidiabetic Treatment in Older Type 2 Diabetic Patients (NCT01798706). Stand des Eintrages: 18.04.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798706	A2
[015]	Sanofi (2016): Postprandial Glucodynamic Response to Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02713477). Stand des Eintrages: 29.06.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713477	A6
[016]	Sanofi (2018): Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (LixiLan) to Lixisenatide on Top of Oral Anti-diabetic Drugs (OADs) With Type 2 Diabetes in Japan (NCT02749890). Stand des Eintrages: 11.07.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749890	A3
[017]	Sanofi (2018): Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (LixiLan) to Insulin Glargine Alone on Top of Oral Anti-diabetic Drugs (OADs) With Type 2 Diabetes in Japan (NCT02752828). Stand des Eintrages: 27.03.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752828	A3

#	Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
[018]	Sanofi (2018): Efficacy and Safety of LixiLan Versus Insulin Glargine Alone Both With Metformin in Japanese With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin and Oral Antidiabetic Drugs (NCT02752412). Stand des Eintrages: 16.10.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752412	A3
[019]	Sanofi (2018): Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, With a FRC Extension Period (NCT02787551). Stand des Eintrages: 27.11.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787551	A3
[020]	Sanofi (2019): Efficacy and Safety of Soliqua Versus Lantus in Ethnically/Racially Diverse Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin and Oral Antidiabetic Agents (NCT03434119). Stand des Eintrages: 13.01.2020. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434119	A3
[021]	Sanofi (2019): Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes (LixiLan-India) (NCT03529123). Stand des Eintrages: 06.12.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529123	A3
[022]	Sanofi (2020): Study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Glargine (Basal Insulin)/Lixisenatide (GLP-1 Receptor Agonist) Combination (Soliqua™) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT03767543). Stand des Eintrages: 18.01.2020. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767543	A3
[023]	Sanofi (2021): Evaluation of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Oral Antidiabetic Drug(s) (NCT03798054). Stand des Eintrages: 19.11.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798054	A7
[024]	Sanofi (2021): Comparison of the Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination to Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled on Basal Insulin (NCT03798080). Stand des Eintrages: 19.11.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798080	A3
[025]	University Hospital Tübingen (2021): Effects of Insulin Glargine and Lixisenatide on the Brain (NCT03881995). Stand des Eintrages: 18.04.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881995	A6
[026]	University of Campania “Luigi Vanvitelli (2021): Durability of Combination of Insulin and GLP-1 Receptor Agonist or SGLT-2 Inhibitors Versus Basal Bolus Insulin Regimen in Type 2 Diabetes (BEYOND) (NCT04196231). Stand des Eintrages: 18.03.2020. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196231	A3

#	Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
[027]	University of Padova and Azienda Ospedaliera di Padova (2019): GLP-1 REceptor Agonists and Real World EvIdenCe (NCT03959865). Stand des Eintrages: 22.05.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959865	A5
[028]	VU University Medical Center (2016): Effect of LIXIsenatide on the Renal System (NCT02276196). Stand des Eintrages: 29.04.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276196	A6
#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[029]	Central Adelaide Local Health Network (2016): Effects of extended exposure to lixisenatide on gastric emptying and postprandial glycaemia in patients with type 2 diabetes treated with metformin (ACTRN12616001059459). Stand des Eintrages: 27.02.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12616001059459.aspx	A2
[030]	Department of Endocrinology and Metabolism, Dokkyo Medical University (2015): Comparing effects of a long acting GLP-1 receptor agonist liraglutide with a short acting GLP-1 receptor agonist lixisenatide on diabetic cardiac autonomic neuropathy and glycemic variability evaluated by power spectral analysis of 24-hr heart rate and continuous glucose monitoring (R000019723). Stand des Eintrages: 27.04.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019723	A2
[031]	Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital (2014): Efficacy and safety of combination therapy with GLP-1 analog lixisenatide and long-acting insulin glargine in patients with glucose intolerance or diabetes caused by hyposecretion of endogenous insulin who underwent partial pancreatectomy (R000016598). Stand des Eintrages: 05.06.2015. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016598	A5
[032]	Dokkyomedical university nikko medical center (2015): The influence of GLP-1 receptor agonist on the heart rate using holter electrocardiography and power spectrum analysis on heart rate variability (R000020584). Stand des Eintrages: 02.06.2015. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000020584	A2
[033]	Hokkaido University Hospital (2013): Patient satisfaction, efficacy and safety of combination therapy with lixisenatide and basal insulin in patients with type 2 diabetes (R000014835). Stand des Eintrages: 26.16.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014835	A6

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[034]	Hyogo College Of Medicine Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine (2015): The comparative study of efficacy and safety in the treatment with mixed-type insulin to combined therapy with long-acting insulin analog and GLP-1 receptor agonist in type 2 DM (R000019060). Stand des Eintrages: 27.02.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019060	A5
[035]	King's College London and Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust (2017): Effect of Lixisenatide on arterial stiffness in patients with diabetic nephropathy (ISRCTN97699312). Stand des Eintrages: 28.03.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://isrctn.com/ISRCTN97699312	A2
[036]	King's College London (2016): Effect of Lixisenatide on arterial stiffness in patients with diabetic nephropathy - LAST (2016-001758-17). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001758-17	A2
[037]	Kitano Hospital The Tazuke Kofukai Medical Research Institute (2013): Evaluation of long-acting insulin dose corresponding to lixisenatide dose in combination therapy of insulin and lixisenatide (R000013682). Stand des Eintrages: 16.04.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000013682	A3
[038]	Kobe University Graduate school of medicine diabetes and endocrinology (2013): Glargine plus Lixisenatide or vildagliptin succeeding to BOT T2DM control evaluation trial in Kobe - GLP-ONE KOBE study (R000012591). Stand des Eintrages: 09.12.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012591	A3
[039]	Kobe university School of medicine Diabetes and Endocrinology (2014): Investigation of incretin's effect using clamp method (R000015028). Stand des Eintrages: 21.01.2014. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015028	A5
[040]	Laniado Hospital (2016): A Pilot Single-Arm Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of Treatment With Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2 Patients With Failure of Other GLP-1 Analog (NCT02767596). Stand des Eintrages: 07.04.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02767596	A5
[041]	LMC Diabetes & Endocrinology Ltd. (2018): Variability of Glucose Assessed in a Randomized Trial Comparing the Initiation of A Treatment Approach With Biosimilar Basal Insulin Analog Or a Titratable iGlarLixi combination in Type 2 Diabetes Among South Asian Subjects (VARIATION 2 SA Trial) (NCT03819790). Stand des Eintrages: 27.05.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03819790	A3

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[042]	Lund University (2013): Effect of Lixisenatide on Glucagon Secretion During Hypoglycemia in Patients With Insulin-treated Type 2 Diabetes (NCT02020629). Stand des Eintrages: 21.12.2015. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020629	A5
[043]	Medizinische Universität Wien (2014): Effects of once-daily administered GLP-1 Receptoragonist Lixisenatide in combination with basal Insulin on glycemic control in patients with type-2 diabetes mellitus not achieving therapeutic targets with premixed insulin strategy - LixiBit (2013-005334-37). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005334-37	A5
[044]	Novo Nordisk A/S (2013): Efficacy and safety of liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - LIRA-LIXI™ (2012-004984-27). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004984-27	A2
[045]	Osaka Rosai Hospital (2015): Effect of Lixisenatide on Gastric Emptying in Japanese T2DM Patients Analysed by C13 Breath Test (R000019602). Stand des Eintrages: 02.04.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019602	A5
[046]	Population Health Research Institute (2017): Remission Evaluation of a Metabolic Intervention for Type 2 Diabetes With IGLarLixi (NCT03130426). Stand des Eintrages: 28.08.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03130426	A3
[047]	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (2013): A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication (2013-003171-35). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35	A6
[048]	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (2013): A Bicentric Open-label, Randomized, Two-parallel-group Study Investigating the Impact of Combined Lantus Insulin Glargine) and Lyxumia(Lixisenatide) on Insulin Secretion and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled on Diet and Oral Antidiabetic Medication (NCT01910194). Stand des Eintrages: 19.02.2015. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01910194	A6
[049]	Royal Adelaide Hospital (2014): Effects of Lixisenatide on Gastric Emptying, Glycaemia and 'Postprandial' Blood Pressure in Type 2 Diabetes and Healthy Subjects (NCT02308254). Stand des Eintrages: 29.10.2015. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308254	A1

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[050]	Sanofi (2006): A 13-week Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial Assessing the Safety, Tolerability and Efficacy of AVE0010 in Metformin-Treated Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT00299871). Stand des Eintrages: 28.01.2014. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00299871	A6
[051]	Sanofi (2008): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study With a 24-week Main Treatment Period and an Extension Assessing the Efficacy and Safety of AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Basal Insulin (NCT00715624). Stand des Eintrages: 28.11.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00715624	A2
[052]	Sanofi (2009): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study With a 24-Week Treatment Period Assessing the Efficacy and Safety of AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Basal Insulin With or Without Sulfonylurea (NCT00866658). Stand des Eintrages: 11.10.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00866658	A2
[053]	Sanofi (2009): A Randomized, Open Label, Parallel-group (One-step Titration and Two-step Titration), Multicenter 52-Week Study Followed by a 24-Week Extension Assessing the Safety and Tolerability of AVE0010 Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes (NCT00905255). Stand des Eintrages: 21.12.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00905255	A2
[054]	Sanofi (2009): Restoration of First Phase Insulin Release in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Subcutaneous Injection of 20 µg AVE0010 in a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Two-way Cross Over Intravenous Glucose Challenge Study (NCT00931372). Stand des Eintrages: 23.02.2012. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00931372	A2
[055]	Sanofi (2009): A Randomized, Double-blind, Double-dummy, 2-arm Parallel-group, Multicenter 24-week Study Comparing the Efficacy and Safety of AVE0010 to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 and Not Adequately Controlled With Metformin (NCT00976937). Stand des Eintrages: 11.10.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00976937	A1
[056]	Sanofi (2010): A Randomized, Cross-over, Open, Euglycemic Clamp Study on the Relative Bioavailability and Activity of 0.6 U/kg Insulin Glargine and 20 µg Lixisenatide, Given as On-site Mix Compared to Separate Simultaneous Injections in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus (NCT01146678). Stand des Eintrages: 02.03.2011. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01146678	A1

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[057]	Sanofi (2010): Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled by Metformin (With or Without Sulfonylurea): a Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study With 24-week Treatment Period (NCT01169779). Stand des Eintrages: 23.10.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01169779	A2
[058]	Sanofi (2012): A 24-week, Open-label, Randomized, 2-arm Parallel Group, Multinational, Multi-center Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lixisenatide Injected Prior to the Main Meal of the Day Versus Lixisenatide Injected Prior to Breakfast in Type 2 Diabetic Patients Not Adequately Controlled on Metformin (NCT01517412). Stand des Eintrages: 14.10.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01517412	A1
[059]	Sanofi (2012): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study With a 24-week Treatment Period Assessing the Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Basal Insulin With or Without Metformin (NCT01632163). Stand des Eintrages: 15.06.2015. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01632163	A2
[060]	Sanofi (2013): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter, 24 Week Study Assessing the Safety and Efficacy of Lixisenatide in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Diabetes Treatment Regimen (NCT01798706). Stand des Eintrages: 18.04.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01798706	A2
[061]	Sanofi (2013): An Open-Label, Multicenter 52-Week Study Assessing the Safety and Tolerability of Lixisenatide in Combination With Oral Anti-Diabetic Treatment in Patients With Type 2 Diabetes (NCT01940965). Stand des Eintrages: 04.08.2015. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01940965	A2
[062]	Sanofi (2013): An Open-label, Multicenter 24-Week And 52-Week Study Assessing The Safety And Tolerability Of Lixisenatide In Monotherapy In Patients With Type 2 Diabetes (NCT01960179). Stand des Eintrages: 09.04.2015. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01960179	A5
[063]	Sanofi (2014): A Randomized, Multicenter, Open-Label, Parallel-Group, 28 Days Phase IV Study Comparing The Postprandial Plasma Glucose Profile of Lixisenatide With That of Sitagliptin Add-On to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02200991). Stand des Eintrages: 05.10.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200991	A3
[064]	Sanofi (2014): Effect of GLP-1 Receptors Agonist Lixisenatide on Postprandial Lipid Profile in Obese Type 2 Diabetic Patients (NCT02274740). Stand des Eintrages: 30.01.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02274740	A2

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[065]	Sanofi (2016): A Randomized, Open Label, Placebo-controlled, 4-sequence, 4-period, 4-treatment Crossover Study to Investigate the Postprandial Glucodynamic Response to Single Dose of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02713477). Stand des Eintrages: 29.06.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02713477	A6
[066]	Sanofi (2016): A Randomized, Active-controlled, Open Label, 2-treatment Arm, and Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Combination to Lixisenatide on Top of OADs in Japanese Patients With Type 2 DM With an Extension Period (NCT02749890). Stand des Eintrages: 11.07.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02749890	A1
[067]	Sanofi (2016): A Randomized, Active-controlled, Open Label, 2-treatment Arm, and Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Combination to Insulin Glargine on Top of OADs in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT02752828). Stand des Eintrages: 27.03.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02752828	A1
[068]	Sanofi (2016): A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and Metformin (Alone or With Pioglitazone and/or SGLT2 Inhibitors), Followed by a Fixed Ratio Combination Single-arm 26-Week Extension Period (NCT02787551). Stand des Eintrages: 27.11.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02787551	A3
[069]	Sanofi (2016): Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation, Study on Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lixisenatide in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled With Metformin and/or Basal Insulin (NCT02803918). Stand des Eintrages: 06.02.2020. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02803918	A1
[070]	Sanofi (2016): International, Randomized, Open Label Study to Compare the Safety and Efficacy of Lixisenatide vs. Sulfonylurea on Top of Basal Insulin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects Who Elect to Fast During Ramadan (NCT02941367). Stand des Eintrages: 21.09.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941367	A6
[071]	Sanofi (2018): A 26-week Randomized, Open-label, Active-controlled, 2-treatment Arm, Parallel Group Multi-center Study, Comparing the Efficacy and Safety of Soliqua™100/33 Versus Lantus® in Ethnically/Racially Diverse Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin and Oral Antidiabetic Agents (NCT03434119). Stand des Eintrages: 3.02.2020. [Zugriff: 13.01.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434119	A3

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[072]	Sanofi (2018): A Randomized, 24-week, Controlled, Open Label, Parallel Arm, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Patients, Inadequately Controlled on Basal Insulin With or Without Metformin (NCT03529123). Stand des Eintrages: 06.12.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529123	A1
[073]	Sanofi (2018): A Randomized, 26-week, Open-label, 2-treatment Arm, Parallel Group Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed-ratio Combination (Soliqua™) Titrated Using a Simple Titration Algorithm (One Unit Daily Adjustment) Compared With Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed-ratio Combination (Soliqua™) Titrated by Weekly Adjustment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT03767543). Stand des Eintrages: 18.01.2020. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03767543	A3
[074]	Sanofi (2019): A 6-month, multicenter, non-interventional Study to evaluate the Effectiveness and Quality of life impact of the Insulin glargine/Lixisenatide fixed ratio combination in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled with basal insulin + metformin ± SU: an observational study (7648). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://trialregister.nl/trial/7648	A5
[075]	Sanofi (2019): A Randomized, 24 Week, Active-controlled, Open-label, 3-arm, Parallel-group Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of iGlarLixi to Insulin Glargine and Lixisenatide in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Insufficiently Controlled With Oral Antidiabetic Drug(s) (NCT03798054). Stand des Eintrages: 19.11.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03798054	A7
[076]	Sanofi (2019): A Randomized, 30-week, Active-controlled, Open-label, 2 Treatment-arm, Parallel Group, Multicenter Study Comparing Efficacy and Safety of iGlarLixi to Insulin Glargine With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled on Basal Insulin With or Without Oral Antidiabetic Drug(s) (NCT03798080). Stand des Eintrages: 19.11.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03798080	A3
[077]	Sanofi Aventis Recherche & Development (2013): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 2-ARM PARALLEL-GROUP, MULTICENTER, 24-WEEK STUDY ASSESSING THE SAFETY AND EFFICACY OF LIXISENATIDE IN OLDER PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES INADEQUATELY CONTROLLED ON THEIR CURRENT DIABETES TREATMENT REGIMEN (029-13). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=029-13	A2

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[078]	sanofi aventis S.p.A (2014): Effects of GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide on Post-prandial Lipid Profile in Obese Type 2 Diabetic Patients (2014-002263-15). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002263-15	A2
[079]	Sanofi aventis US Inc. (2007): A 13-week Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial Assessing the Safety, Tolerability and Efficacy of AVE0010 in Metformin-Treated Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus - ADVANCE (2006-002847-96). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002847-96	A2
[080]	Sanofi Synthelabo A Sir Mathuradas Vasanji Road AndheriE Mumbai (2008): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week main treatment period and an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin. - Get Goal L (182). Stand des Eintrages: 13.11.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=182	A2
[081]	Sanofi Synthelabo A Sir Mathuradas Vasanji Road AndheriE Mumbai India (2008): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with sulfonylurea. - GETGOAL-S (180). Stand des Eintrages: 13.11.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=180	A2
[082]	Sanofi Synthelabo India Limited (2013): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin with or without metformin. - GET GOAL LC (5845). Stand des Eintrages: 13.11.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5845	A3
[83]	Sanofi Synthelabo India Limited, (2008): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 12-week study assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with type 2 diabetes not treated with antidiabetic agents - GETGOAL MONO (112). Stand des Eintrages: 13.10.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=112	A1
[84]	Sanofi Synthelabo India Private Limited (2018): A randomized 24 week controlled open label parallel arm multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine AND lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine in type 2 diabetes patients inadequately controlled on Basal Insulin with or without Metformin - NA (25854). Stand des Eintrages: 17.02.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25854	A3

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[085]	Sanofi Synthelabo India Private Limited (2019): A multi-center open-label parallel group randomized controlled trial to compare iGlarLixi versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes who have failed to achieve glycemic control with basal insulin and oral antidiabetic agents - GLOBAL PREMIX (28424). Stand des Eintrages: 22.01.2020. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=28424	A3
[086]	sanofi-aventis (2010): An open-label, randomized, two-arm parallel group study to compare the effects of 4-week QD treatment with lixisenatide or liraglutide on the postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin (2009-017666-23). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017666-23	A6
[087]	Sanofi-Aventis del Peru S.A. (2012): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE CARDIOVASCULAR OUTCOMES DURING TREATMENT WITH LIXISENATIDE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS AFTER AN ACUTE CORONARY SYNDROME EVENT (047-12). Stand des Eintrages: 24.02.2020. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=047-12	A2
[088]	Sanofi-Aventis Groupe (2018): A multi-center open-label parallel group randomized controlled trial to compare iGlarLixi versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes who have failed to achieve glycemic control with basal insulin and oral antidiabetic agents - Global Premix (2017-003370-13). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003370-13	A3
[089]	sanofi-aventis Recherche & Development (2008): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study With a 24-week Main Treatment Period and an Extension Assessing the Efficacy and Safety of AVE0010 on Top of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Not Adequately Controlled With Pioglitazone (090-08). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=090-08	A2
[090]	sanofi-aventis Recherche & Development (2009): A Randomized, Double-blind, Double-dummy, 2-arm Parallel-group, Multicenter 24-week Study Comparing the Efficacy and Safety of AVE0010 to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 and Not Adequately Controlled With Metformin (069-09). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=069-09	A1

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[091]	sanofi-aventis Recherche & Development (2010): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE CARDIOVASCULAR OUTCOMES DURING TREATMENT WITH LIXISENATIDE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS AFTER AN ACUTE CORONARY SYNDROME (051-10). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=051-10	A2
[092]	sanofi-aventis Recherche & Development (2010): A Randomized, Placebo-controlled, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study With a 24-week Double-blind Treatment Period Assessing the Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Insulin Glargine and Metformin (106-09). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=106-09	A2
[093]	sanofi-aventis recherche & développement (2006): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of AVE0010 administered for 5 or 6 weeks, either once or twice daily, following dose escalation from 5 to 30 µg in Japanese and Caucasian type 2 diabetic patients not adequately controlled with sulfonylurea or sulfonylurea and metformin (2006-003138-13). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003138-13	A2
[094]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin. - GETGOAL-M (2007-005880-80). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005880-80	A2
[095]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): A randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 versus exenatide on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin - GETGOAL-X (2007-005883-28). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005883-28	A2
[096]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week main treatment period and an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of pioglitazone in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with pioglitazone. - GETGOAL-P (2007-005884-92). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005884-92	A2

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[097]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 12-week study assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with type 2 diabetes not treated with antidiabetic agents. - GETGOAL-MONO (2007-005887-29). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005887-29	A2
[098]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in two titration regimens on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin. - GETGOAL-F1 (2008-001002-16). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001002-16	A2
[099]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2009): A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled with metformin (2008-007334-22). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22	A2
[100]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2009): A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and metformin - GETGOAL DUO 1 (2008-007335-40). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007335-40	A1
[101]	sanofi-aventis Recherche & Développement (2010): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate cardiovascular outcomes during treatment with lixisenatide in type 2 diabetic patients after an Acute Coronary Syndrome (2009-012852-26). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012852-26	A2
[102]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2012): A randomized, double-blind, placebo controlled trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of lixisenatide in paediatric (10 - 17 years old) and adult patients with type 2 diabetes (2011-004584-67). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004584-67	A2

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[103]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2012): An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with insulin glargine with or without metformin (2012-000027-40). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000027-40	A6
[104]	sanofi-aventis recherche & développement (2013): A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus T2DM - LixiLan-O (2013-003131-30). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30	A1
[105]	sanofi-aventis recherche & développement (2013): A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine with or without metformin in patients with T2DM - LixiLan-L (2013-003132-79). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79	A3
[106]	sanofi-aventis recherche & développement (2016): A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and Metformin (alone or with Pioglitazone and/or SGLT2 inhibitors), Followed by a Fixed Ratio Combination Single-arm 26-Week Extension Period - LixiLan-G (2014-004850-32). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004850-32	A3
[107]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement, (2012): A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine with or without metformin (2012-004096-38). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38	A2
[108]	sanofi-aventis Recherche et Développement (2011): A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top of metformin in type 2 diabetic patients (2011-002090-36). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002090-36	A1

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[109]	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose escalation, Study on Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lixisenatide in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled with Metformin and/or Basal Insulin (2015-005789-42). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005789-42	A1
[110]	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with sulfonylurea. - GETGOAL-S (2007-005881-11). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11	A2
[111]	SanofiSynthelabo India Limited (2009): A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and metformin. - GET GOAL DUO 1 (976). Stand des Eintrages: 13.11.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=976	A3
[112]	SanofiSynthelabo India Limited A Sir Mathuradas VasANJI Road Andheri E Mumbai (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate cardiovascular outcomes during treatment with lixisenatide in type 2 diabetic patients after an Acute Coronary Syndrome - ELIXA (1867). Stand des Eintrages: 13.11.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1867	A2
[113]	SanofiSynthelabo India Private Limited (2017): International, randomized, open label study to compare the safety and efficacy of lixisenatide vs sulfonylurea on top of basal insulin treatment in Type 2 Diabetes Mellitus subjects who elect to fast during Ramadan - LixiRam (17033). Stand des Eintrages: 13.11.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=17033	A2
[114]	Seoul National University Hospital (2016): Effects of a GLP-1 Receptor Agonist on Functional Activation and Connectivity of the Brain Measured by Functional MRI (NCT02745470). Stand des Eintrages: 29.11.2017. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02745470	A2
[115]	St. Marianna University School of Medicine (2020): Effects of lixisenatide on gastric emptying in Japanese patients with type 2 diabetes - Lixisenatide on gastric emptying (R000044922). Stand des Eintrages: 05.02.2020. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000044922	A2

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[116]	Tokyo medical university, Department of Medicine, Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Gerontology (2015): The effect of the cognitive function of GLP-1 receptor agonist in Type 2 diabetes patients with mild cognitive dysfunction. - prospective, randomized, active-controlled study - - GLP-1 receptor agonist in Type 2 diabetes patients with mild cognitive dysfunction. - prospective, randomized, active-controlled study - (R000020382). Stand des Eintrages: 13.12.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000020382	A2
[117]	University Hospital Tuebingen (2018): Effect of insulin glargine and lixisenatide versus insulin glargine on brain insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes (2018-003557-21). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.ister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003557-21	A6
[118]	University Hospital Tuebingen (2019): Effect of Insulin Glargine and Lixisenatide Versus Insulin Glargine on Brain Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes (NCT03881995). Stand des Eintrages: 18.04.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03881995	A6
[119]	University Hospital, Gentofte, Copenhagen (2015): The Impact of Lixisenatide on Postprandial Glucose Tolerance in Pancreatectomised Subjects -a Delineation of Extraprostatic Effects (NCT02640118). Stand des Eintrages: 21.06.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640118	A1
[120]	University Hospital, Toulouse (2018): Multicenter, Randomised, Placebo-controlled, Double Blinded, Parallel Arm Proof-of-concept Trial of Lixisenatide in Patients With Early Parkinson's Disease (NCT03439943). Stand des Eintrages: 30.06.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439943	A1
[121]	University of Campania "Luigi Vanvitelli" (2019): Durability of Combination of Insulin and GLP-1 Receptor Agonist or SGLT-2 Inhibitors Versus Basal Bolus Insulin Regimen in Type 2 Diabetes: a Randomized Controlled Trial (NCT04196231). Stand des Eintrages: 18.06.2020. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04196231	A7
[122]	University of Fukui (2016): Comparative Efficacy of Lixisenatide and Liraglutide on glucose variability and safety in CGM in Type 2 Diabetes with long-acting insulin - Comparative Efficacy of Lixisenatide and Liraglutide on glucose variability and safety in CGM in Type 2 Diabetes with long-acting insulin (R000023674). Stand des Eintrages: 09.01.2018. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000023674	A2
[123]	University of Oxford (2013): The effect of lixisenatide in type 1 diabetes - The LIXI study (2013-002259-14). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002259-14	A1

#	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
[124]	University of Oxford (UK) (2014): The effect of lixisenatide in type 1 diabetes: a randomised controlled trial (ISRCTN00290196). Stand des Eintrages: 21.06.2019. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: http://isrctn.com/ISRCTN00290196	A1
[125]	University of Surrey (2013): The effect of Lixisenatide on triacylglycerol and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes - Lixisenatide - effects on glucose and TG metabolism in type 2 diabetes (2013-002826-22). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002826-22	A1
[126]	VU University Medical Center (2014): A Phase 4, Mono-center, Randomized, Open Label, Comparator-controlled, Parallel-group, Mechanistic Intervention Trial to Assess the Effect of 8-week Treatment With the Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Lixisenatide Versus Insulin Glulisine on Renal Physiology and Biomarkers in Insulin Glargine-treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT02276196). Stand des Eintrages: 29.04.2016. [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02276196	A6
#	Studie	Ausschlussgrund
EU-CTR		
[127]	Medical University of Vienna / Medizinische Universität, Wien (2014): Effects of once-daily administered GLP-1 Receptoragonist Lixisenatide in combination with basal Insulin on glycemic control in patients with type-2 diabetes mellitus not achieving therapeutic targets with premixed insulin strategy (2013-005334-37). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005334-37	A5
[128]	Profil Institut für Stoffwechselforschung Gmb, H. (2013): A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication (2013-003171-35). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35	A6
[129]	sanofi-aventis Private Co, Ltd (2020): Suliqua® (iGlarLixi) in Participants uncontrolled on basal insulin to Evaluate the change of time in target Range By using Continuous Glucose Monitoring (2019-004080-43). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004080-43	A5

#	Studie	Ausschlussgrund
EU-CTR		
[130]	sanofi-aventis Recherche et, Développement (2011): A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top of metformin in type 2 diabetic patients (2011-002090-36). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002090-36	A1
[131]	Sanofi-Aventis, Groupe (2018): A multi-center open-label parallel group randomized controlled trial to compare iGlarLixi versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes who have failed to achieve glycemic control with basal insulin and oral antidiabetic agents (2017-003370-13). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003370-13	A3
[132]	Sanofi-Aventis, Recherche and Développement (2009): A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and metformin (2008-007335-40). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007335-40	A3
[133]	Sanofi-Aventis, Recherche and Développement (2012): An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with insulin glargine with or without metformin (2012-000027-40). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000027-40	A6
[134]	Sanofi-Aventis, Recherche and Développement (2013): A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine with or without metformin (2012-004096-38). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38	A2
[135]	sanofi-aventis, recherche and développement (2014): A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus T2DM (2013-003131-30). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30	A1

#	Studie	Ausschlussgrund
EU-CTR		
[136]	sanofi-aventis, recherche and développement (2014): A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine with or without metformin in patients with T2DM (2013-003132-79). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79	A3
[137]	sanofi-aventis, recherche développement (2016): A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and Metformin (alone or with Pioglitazone and/or SGLT2 inhibitors), Followed by a Fixed Ratio Combination Single-arm 26-Week Extension Period (2014-004850-32). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004850-32	A3
[138]	University Hospital, Tübingen (2019): Effect of insulin glargine and lixisenatide versus insulin glargine on brain insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes (2018-003557-21). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003557-21	A6
[139]	V. U. University Medical Center (2014): A phase 4, monocenter, randomized, open label, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist lixisenatide versus insulin glulisine on renal physiology and biomarkers in insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes mellitus (2014-002178-35). [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002178-35	A6

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-31 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 4-31 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Weder durch die bibliographische Suche noch durch die Suche in Studienregistern wurden für das Teilanwendungsgebiet B_{neu} - Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind – randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die für eine Nutzenbewertung der FRC gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte 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:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. 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 sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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 4-32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte 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 Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen 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 behandelnden Personen**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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. 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 behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung 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 dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen 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. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

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.
 - 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.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene 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: _____

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:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Begründung für die Einstufung:
