

# **Bericht**

**Stand: 20.12.2013**

## **Krankheitsspezifische Ausprägung von Placebo-Effekten**

### **Ergebnisse aus klinischen Studien der Phase III und der Literatur**

**vorgelegt von**

**Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy, Prof. Dr. Petra Thürmann,  
Dr. Dietrich Gundert, Dr. Mariam Ujeyl (teilweise) und  
Stud. med. Carla Dusemund (Literaturrecherche)**

## Zusammenfassung

Unsere Expertise beschäftigt sich mit konkreten Fragen der Wirkungen von Placebos in der Situation der klinischen Prüfung:

- A) Gibt es Hinweise, dass die Größe des Placebo-Effektes in Therapiestudien verschiedener Krankheiten beziehungsweise Diagnosegruppen differiert?
- B) Finden sich Hinweise auf die Bedeutung der initialen Krankheitsschwere (Schweregrad, Nonresponse auf First-line-Behandlung)?
- C) Wirkt Placebo verschieden auf PROs (Patient-Reported Outcomes, z. B. Patientenzufriedenheit) versus objektive Messgrößen?
  - Ist der Placeboeffekt auf PROs bzw. objektiven Messgrößen unterschiedlich stark (Effektgröße) ausgeprägt?
  - Sind Unterschiede in der Effektgröße gemessen mit PROs und objektiven Endpunkten abhängig von der betrachteten Diagnosegruppe?

Als Datenquellen dienten die bei der Europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde, der European Medicines Agency (EMA), eingereichten Zulassungsstudien auf der Grundlage der Angaben in den öffentlich zugänglichen Europäischen Bewertungsberichten (European Public Assessment Reports, EPARs). Generica, Biosimilars und Impfstoffe wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Es wurden Indikationen ausgewählt, für die EPARs für wenigstens vier Arzneimittel mit unterschiedlichem wirksamem Bestandteil vorlagen, um Material zur Beantwortung der Frage B zu erhalten. Dabei ergaben sich für unsere Analyse die Indikationen: *arterielle Hypertonie, COPD, Diabetes mellitus Typ 2, M. Parkinson, Osteoporose, partielle Epilepsie, pulmonale Hypertonie* und *rheumatoide Arthritis*.

Angesichts der Zugänglichkeit nur von aggregierten Daten musste sich die Analyse auf die angegebenen Mittelwertschätzer beschränken. Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline durchgeführt. Sie sollte Literatur identifizieren, die die Frage beantwortet, welcher Anteil der Placeboresponse sich durch den Spontanverlauf je eingeschlossener Krankheit erklären lassen könnte. Es wurden alle Publikationen ausgewählt, die nach dem in dem Cochrane Review von *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* untersuchten Zeitraum bis 03/2008 publiziert wurden. Für unsere Studie ergab sich somit der Zeitraum von 05/2008 bis 05/2013). Ferner wurden placebokontrollierte Studien ermittelt, die in den Indikationen durchgeführt worden waren, die in den EPAR-Analysen identifiziert worden waren, um die aus den Studien der EPARs abgeleiteten Placeboresponses einordnen zu können.

Die methodische Qualität der Studien aus den EPARs wies eine höhere Qualität auf als diejenigen, die in dem aktuellen Cochrane Review von *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* ausgewertet wurden. Die Anzahl der Patienten, auf Basis derer unsere Auswertung erfolgte, lag mit 29.215 Patienten in nur 8 Indikationen mit 121 Studien deutlich höher, als im Review von *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* mit 16.566 Patienten bei 202 Studien in 60 Indikationen. Insofern beruhen die in unserer Studie erhobenen Daten auf einer deutlich sichereren Basis.

Ferner haben wir in die vorliegende Untersuchung auch Studien einbezogen, bei denen ein Placebo als Add-on zu einer vorbestehenden medikamentösen Therapie gegeben wurde. Sicherlich stellt dies eine komplizierende Situation dar; andererseits ist durch die standardisierte, gleichbleibende Therapie eine gleiche Basis in beiden Behandlungsarmen gegeben.

Um die Ergebnisse mit verschiedenen Arzneimitteln innerhalb einer Indikation und die Effekte auch indikationenübergreifend auswerten zu können, haben wir einen Ansatz gewählt, der eine Art von Normierung darstellt, indem wir den Effekt unter Placebo mit dem maximalen Effekt, der in der Studie unter Verum erreicht wurde, skaliert haben.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass eine hohe Variabilität selbst innerhalb einer Indikation existiert. Die vorhandene Literatur zu den Placeboresponses in den verschiedenen Indikationen bestätigt die in den EPARs gefundenen Effektgrößen eindrucksvoll. Auch weitere Literatur, z. T. aus früheren Jahren steht in Einklang mit den Zahlen, die sich aus unserer Studienauswertung ergeben.

Der Median des Placeboeffektes aller Studien – auf den maximalen Effekt der individuellen Studie normiert – liegt mit 21,4 % nahe den 20 %, die von *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* als „wahrer“ Placeboeffekt dargestellt werden. Dennoch ist zu bemerken, dass die Spanne mit Medianwerten zwischen –19,8 % und 57,9 % weit auseinander liegt. Es gibt offenbar Studien, in denen der Placeboeffekt sehr groß ist, und Studien, in denen dieser Effekt sogar negativ ausfällt. Ob dies immer der Fall ist und inwieweit Placeboeffekte aus klinischen Studien übertragen werden können, ist eine relevante Frage für den klinischen Alltag.

Die gestellten Fragen lassen sich aus unserer Analyse teilweise wie folgt beantworten:

- A) Es gibt Hinweise, dass die Größe bei verschiedenen Erkrankungen, in Anhängigkeit von deren natürlichem Verlauf, differiert. Bei Erkrankungen mit einer raschen Progredienz ergeben sich Verschlechterungen unter Placebo, während bei Erkrankungen mit einer weniger raschen Progredienz unter Placebo Besserungen zu verzeichnen sind.
- B) Gegenläufige Ergebnisse wurden für die Krankheitsschwere beobachtet: Unter Placebo kam es zu einer Verbesserung bei geringerer initialer Krankheitsschwere bei der pulmonalen Hypertonie und einer Verbesserung bei Patienten mit höherer initialer Krankheits-

intensität bei der rheumatoiden Arthritis. Insofern kann für diese Fragestellung keine Aussage getroffen werden.

- C) Aus unseren Daten erweist sich die Effektgröße des Placeboeffekts unabhängig von der Art der Messgröße und unterscheidet sich nicht zwischen PROs und objektiven Messgrößen. Unterschiede in der Effektgröße gemessen mit PROs und objektiven Endpunkten sind unabhängig von der betrachteten Diagnosegruppe.

Im Hinblick auf die Größe des Placeboeffekts gibt es die theoretische Überlegung, dass sich der Arzneimittel Effekt zum Placeboeffekt addiert. Da in die Antwort auf eine Behandlung der Spontanverlauf der Krankheit, die Regression in Richtung des Mittelwerts („regression to the mean“) und andere Studieneffekte eingehen, ergibt sich, dass die Effekte im Placebo-Behandlungsarm nicht eigentlich als Placeboeffekte bezeichnet werden können, sondern dass sich das Ausmaß des „wahren“ Placeboeffekts als der Vergleich der Effekte unter Placebo mit den Effekten unter einer Nicht-Behandlung, die den Spontanverlauf der Erkrankung abbildet, darstellt. Diese Überlegung ist ohne Zweifel theoretisch sehr wichtig; es darf aber bezweifelt werden, ob diese Unterscheidung für die praktische klinische Situation von Bedeutung ist.

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Hintergrund</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Methodisches Vorgehen</b> .....	<b>8</b>
2.1	EPARs der EMA als Datenquelle .....	8
2.2	Literatursuche .....	9
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>9</b>
3.1	EPARs der EMA als Datenquelle .....	9
3.2	Ergebnisse aus den Informationen der EPARs in den identifizierten Indikationen...	10
3.2.1	Arterielle Hypertonie .....	10
3.2.2	COPD .....	13
3.2.3	Diabetes mellitus Typ 2 .....	16
3.2.4	M. Parkinson .....	20
3.2.5	Osteoporose .....	30
3.2.6	Partielle Epilepsie .....	36
3.2.7	Pulmonale Hypertonie .....	41
3.2.8	Rheumatoide Arthritis .....	44
3.3	Ergebnisse der Literatursuche .....	49
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Anhang A</b> .....	<b>62</b>
6.1	Systematische Literaturrecherche .....	62
6.2	Ergebnis der Literaturrecherche .....	66

## 1 Hintergrund

Die Diskussion zur Verwendung von Placebos in der therapeutischen Praxis ist ausführlich in dem 2011 herausgegebenen Buch der Bundesärztekammer geführt worden (*Bundesärztekammer, 2011*). Placeboeffekte sind – sowohl als Effekte mit einem gewünschten therapeutischen (Placeboeffekt) wie auch als Effekte mit unerwünschten Effekten, sog. Noceboeffekte – reale Phänomene (*Enck et al., 2013*), die kontextspezifisch zu deuten sind (*Bingel et al., 2011*).

In der Schlussfolgerung der Bundesärztekammer zum Einsatz von Placebo (*Bundesärztekammer, 2011*) war als entscheidendes Kriterium für den Einsatz von Placebo die Voraussetzung genannt worden, dass bei der zugrundeliegenden Erkrankung ein Effekt der Placebobehandlung zu erwarten ist, in dem Sinne, dass berechtigte Aussicht auf Erfolg einer Placebobehandlung bei der zugrundeliegenden Erkrankung angenommen werden kann. Ausführliche Reviews zum Ausmaß des Placeboeffektes liegen vor. Die Arbeitsgruppe um Hróbjartsson hat hierzu mehrfach publiziert (*Hróbjartsson und Gøtzsche, 2010; Krogsbøll LT et al., 2009*).

Wesentlich für die Gruppe um Hróbjartsson ist der Aspekt, dass sich das Ausmaß eines Placeboeffektes aus mehreren Komponenten zusammensetzt. Spontane Änderungen (Spontanverlauf) sowie Regression in Richtung des Mittelwerts („regression to the mean“) und andere Studieneffekte (z. B. Erwartungen seitens des Patienten oder Studienpersonals, Effekte des Studieneinschlusses und weiterer Behandlungselemente) tragen zu dem Gesamteffekt bei, sodass der eigentliche Placeboeffekt ein anderes, meist geringeres Ausmaß besitzt. Aus der Differenz der Effekte in der Verum- und Placebogruppe ergibt sich dann der „wahre“ Behandlungseffekt, vorausgesetzt, die Patienten wurden den Behandlungen unter Vermeidung von Verzerrungen, biasfrei, zugeteilt, z. B. durch Randomisierung (*EMA 2012*). Als alternatives Modell wird von der Gruppe Enck eine zusätzliche interaktive Komponente diskutiert (*Enck et al., 2011; 2013*).

Die Arbeitsgruppe um Hróbjartsson (*Hróbjartsson und Gøtzsche, 2010*) und andere Autoren (*Shetty et al., 1999*) haben auf publizierte Daten zurückgegriffen, um das Ausmaß des Placeboeffektes zu untersuchen, und haben sich hierbei zumindest in den letzten Veröffentlichungen auf Studien mit dreiarmigem Design beschränkt. Hierbei standen drei Behandlungsmodalitäten zur Verfügung, nämlich: Behandlung mit Verum, Behandlung mit Placebo sowie Beobachtung des Krankheitsverlaufs unter den ansonsten gleichen Bedingungen wie unter der Verum- und Placebobehandlung. Die Auswahl an vorhandenen Studien mit diesem direkt vergleichenden Ansatz ist begrenzt. Ebenso verhält es sich mit der Auswahl an Indikationen, in denen diese Art von Studien durchgeführt wurde. Ein weiterer methodischer Ansatz wäre die Schätzung der Effektgröße Placeboresponse auf der Basis indirekter Vergleiche, bei denen der Verlauf in einer unbehandelten Gruppe mit dem Effekt einer placebobehandelten

Gruppe verglichen wird. Dieser Ansatz mit indirekten Vergleichen ist prinzipiell möglich, erfordert aber Voraussetzungen der Gruppengleichheit und Beobachtungsgleichheit, die selten gegeben sind.

Demgegenüber haben wir den Ansatz gewählt, in dem die Placeboresponse und ihr Anteil am Gesamteffekt in aktuellen Studien untersucht wurden. Wir sind uns bewusst, dass diese Art von Studien möglicherweise eine geringere Präzision des Schätzers der Effektgröße ergibt. Für die Fragen, die gestellt wurden, reicht diese geringere Präzision jedoch aus, da es sich um vergleichende Angaben handelt und absolute Werte nicht von Relevanz sind.

Zusätzlich haben wir in einer systematischen Literaturrecherche nach aktuellen Studien für den Zeitraum 05/2008 bis 05/2013 gesucht, die in den von uns betrachteten Indikationen durchgeführt wurden. Zum einen haben wir klinische Studien mit Placeboresponse ermittelt, um die dort berichteten Effektausmaße mit den von uns aus den EPARs ermittelten Effektausmaßen vergleichen zu können. Weiterhin haben wir nach Studien gesucht, die mit einem Design durchgeführt worden waren, in welchem neben dem Verum- und dem Placeboarm eine weitere Gruppe von nicht-spezifisch Behandelten mitgeführt wurden (sog. Dreiarmlige Studie), um so über einen indirekten Vergleich mögliche Placeboeffekte eingrenzen zu können.

Unsere Expertise beschäftigt sich mit folgenden Fragen:

- A) Gibt es Hinweise, dass die Größe des Placeboeffektes in Therapiestudien verschiedener Krankheiten beziehungsweise Diagnosegruppen differiert?
- B) Finden sich Hinweise auf die Bedeutung der initialen Krankheitsschwere (Schweregrad, Nonresponse auf First-line-Behandlung)?
- C) Wirkt Placebo verschieden auf PROs (Patient-Reported Outcomes, z. B. Patientenzufriedenheit) versus objektive Messgrößen?
  - Ist der Placeboeffekt auf PROs bzw. objektiven Messgrößen unterschiedlich stark (Effektgröße) ausgeprägt?
  - Sind Unterschiede in der Effektgröße gemessen mit PROs und objektiven Endpunkten abhängig von der betrachteten Diagnosegruppe?

## 2 Methodisches Vorgehen

Zur Beantwortung der Fragen haben wir zwei unterschiedliche Vorgehen gewählt und unterschiedliche Datenquellen herangezogen.

### 2.1 EPARs der EMA als Datenquelle

In diesem Ansatz wurden die Studien, die als Zulassungsstudien bei der Europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde, der European Medicines Agency (EMA), eingereicht worden waren, auf der Grundlage der Angaben in den öffentlich zugänglichen Europäischen Bewertungsberichten (European Public Assessment Reports, EPARs) als Datenquelle benutzt (EMA, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) Stand: Mai 2013). Alle öffentlich zugänglichen EPARs (n = 802; 20.10.1995 (erster EPAR) bis 02.12.2012) wurden nach Art der Arzneimittel sortiert. Generica, Biosimilars und Impfstoffe wurden ausgeschlossen. Die verbleibenden 606 Arzneimittel mit 413 unterschiedlichen wirksamen Bestandteilen wurden nach Indikationen (n = 204 unterschiedliche Indikationen, sog. „therapeutic areas“) sortiert.

Um auch die Frage B beantworten zu können, wurden Indikationen ausgewählt, für die EPARs für wenigstens vier Arzneimittel mit unterschiedlichem wirksamem Bestandteil vorlagen. Dabei ergaben sich für unsere Analyse folgende Indikationen: *arterielle Hypertonie, COPD, Diabetes mellitus Typ 2, M. Parkinson, Osteoporose, partielle Epilepsie, pulmonale Hypertonie und rheumatoide Arthritis.*

In die Auswertung wurden lediglich Indikationen einbezogen, bei denen placebokontrollierte Studien, z. T. als Add-on-Studien, vorlagen und die Placebowirkung als solche in den EPARs dargestellt wurde und nicht nur die Differenz Verum-Placebo.

Aus den EPARs wurden folgende Daten extrahiert:

- Angaben zur Studie und zum Studiendesign (Studienarme, Studiendauer, Monotherapie oder Add-on-Studie, Anzahl der Patienten)
- Diagnose und Schweregrad
- Mittlere Differenz zu Baseline im Placeboarm und im Behandlungsarm bzw. den Behandlungsarmen, bei mehr als einer Dosierung des Verum und gesonderter Auswertung. Wir haben sowohl kontinuierliche Variablen und binäre Endpunkte als auch Patient-Reported Outcomes (PROs) sowie objektive Messgrößen einbezogen.

In einzelnen Fällen wurden bei Unklarheiten ergänzende Angaben zu den Studien aus den öffentlich zugänglichen Datenbanken der FDA entnommen (<http://www.accessdata.fda.gov/>



[scripts/cder/drugsatfda/index.cfm](http://scripts.cder/drugsatfda/index.cfm) und <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/default.htm>). Die Studien wurden identifiziert über <http://clinicaltrials.gov/>.

EPARs, aus denen sich diese Informationen nicht extrahiert ließen, konnten nicht genutzt werden.

Aufgrund der Angaben in den EPARs konnte bei manchen Indikationen der Schweregrad der Erkrankung ermittelt werden. Bei einer Indikation wurde aufgrund der Vorbehandlung auf den Schweregrad zurückgeschlossen.

Angesichts der Zugänglichkeit nur von aggregierten Daten musste sich die Analyse auf die angegebenen Mittelwertschätzer beschränken; weitere, umfängliche statistische Auswertungen konnten nicht vorgenommen werden. Die Daten wurden in einer deskriptiven Darstellung tabellarisch aufgelistet und graphisch dargestellt.

## 2.2 Literatursuche

Da auf Grundlage der extrahierten Daten aus den placebokontrollierten Studien der Anteil der „vermengten Effekte“ an der Placeboresponse nicht ermittelt werden kann, wurde ergänzend eine systematische Literaturrecherche in Medline durchgeführt. Sie sollte Literatur identifizieren, die die Frage beantwortet, welcher Anteil der Placeboresponse sich durch den Spontanverlauf je eingeschlossener Krankheit erklären lassen könnte. Es wurden alle Publikationen ausgewählt, die nach dem in dem Cochrane Review von *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* untersuchten Zeitraum, d. h. bis 03/2008, publiziert wurden. Für unsere Studie ergab sich somit ein Zeitraum von 05/2008 bis 05/2013. Ferner wurden placebokontrollierte Studien herausgesucht, die in den Indikationen durchgeführt worden waren, die in den EPAR-Analysen identifiziert worden waren. Die genutzten Suchstrings sind dem Anhang A zu entnehmen. Für die Identifikation relevanter Studien wurde auch auf das Literaturverzeichnis der betreffenden Studien zurückgegriffen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 EPARs der EMA als Datenquelle

Von insgesamt 60 EPARs (*arterielle Hypertonie: 8; COPD: 4; Diabetes mellitus Typ 2: 8; M. Parkinson: 5; Osteoporose: 10; partielle Epilepsie: 7; pulmonale Hypertonie: 7; rheumatoide Arthritis: 11*) lieferten 49 EPARs verwertbare Angaben (*arterielle Hypertonie: 5; COPD: 4; Diabetes Mellitus Typ 2: 5; M. Parkinson: 5; Osteoporose: 9; partielle Epilepsie: 7; pulmonale Hypertonie: 5; rheumatoide Arthritis: 9*). Angesichts der geringen Anzahl der EPARs mit unzureichenden Angaben kann angenommen werden, dass die Ergebnisse durch den Ausschluss einiger Studien nicht verzerrt sind.

Alle Arzneimittel wurden in einem ambulanten Setting geprüft. Daher beschränken sich Aussagen und Schlussfolgerungen auf die Placebowirkung bei ambulanten Patienten.

## 3.2 Ergebnisse aus den Informationen der EPARs in den identifizierten Indikationen

### 3.2.1 Arterielle Hypertonie

In dieser Indikation konnten Studien von 5 unterschiedlichen Arzneimitteln mit insgesamt 1495 Patienten unter Placebo analysiert werden. Alle Studien wurden placebokontrolliert über sechs Wochen durchgeführt. Pro Arzneimittel lagen Daten zu 1 bzw. 2 Studien vor. Berichtet werden hier Daten zu systolischem Blutdruck und diastolischem Blutdruck. Beide Messparameter wurden für 3 Arzneimittel und 5 Studien berichtet. Die Dauer der Studien betrug zwischen 6 und 8 Wochen. Der Placeboeffekt wurde als Prä-post-Differenz des Blutdrucks in mmHg (Tabelle 3.2.1.a, Abbildung 3.2.1.a) wie auch in % des Maximaleffekts in der Verumgruppe für die jeweilige Substanz (Tabelle 3.2.1.b, Abbildung 3.2.1.b) dargestellt. Alle Studien hatten ausschließlich Patienten mit einer Hypertonie des Schweregrads WHO II (milde Hypertonie) einbezogen. Daher ist in dieser Indikation die Auswertung des Placeboeffekts nach Schweregrad nicht möglich. Abbildung 3.2.1.a und Abbildung 3.2.1.b lassen erkennen, dass eine große Streubreite der Placebowirkung vorliegt. Besonders eindrücklich ist, dass im Vergleich zum jeweiligen Verum bis zu 68 % von dessen maximalem Effekt erzielt werden kann.

Das Ausmaß des Placeboeffekts ist nicht von der Anzahl der Patienten abhängig. Angesichts der wenig variablen Studiendauer ist kein Effekt der Studiendauer zu bemerken.

Ergänzend sind in Tabelle 3.2.1.c die Ergebnisse der Medline-Literaturrecherche (05/2008–05/2013) dargestellt.

**Tabelle 3.2.1.a: Mittlere Blutdruckdifferenz (post-prä) in mmHg unter Placebobehandlung.**

Arzneimittel	Studie 1			Studie 2		
	SBD (mmHg)	DBD (mmHg)	Anzahl Patienten <sup>+</sup>	SBD (mmHg)	DBD (mmHg)	Anzahl Patienten <sup>+</sup>
Aliskiren	-6,0	-5,8	637	-4,3	-8,2	139
Azilsartan	-2,1		140	-1,8		148
Irbesartan	-4,4	-4,9	79	-4,6	-3,7	79
Telmisartan		-5,9	46			
Telmisartan/HCT	-4,1	-6,5	227			

SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck  
<sup>+</sup> Anzahl von Patienten unter Placebobehandlung

**Tabelle 3.2.1.b: Arterielle Hypertonie. Mittlere Blutdruckdifferenz (post-prä) einer Placebobehandlung in Prozent des maximalen Effektes unter Verumbehandlung.**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2	
	SBD (mmHg)	DBD (mmHg)	SBD (mmHg)	DBD (mmHg)
Aliskiren	39	48	28	68
Azilsartan	12		11	
Irbesartan	40	59	43	52
Telmisartan		43		
Telmisartan/HCT	17	36		

SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck

**Tabelle 3.2.1.c: Arterielle Hypertonie. Ergebnisse der Literaturrecherche (05/2008–05/2013).**

Autor	Aktive Behandlung/Verum		RR-Wert unter Placebo	
			Differenz zum Ausgangswert	Prozent des Verum-Maximaleffektes
Chrysant et al., 2008	Olmesartan/Amlodipin	DBP	-3,5	18,0
		SBP	-2,8	9,8
Oparil et al., 2008	Olmesartan	DBP	+0,8	-0,6
		SBP	-0,1	0,4
Puig et al., 2009	Aliskiren	DBP	-4,0	47,1
		SBP	-5,3	51,4

SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck

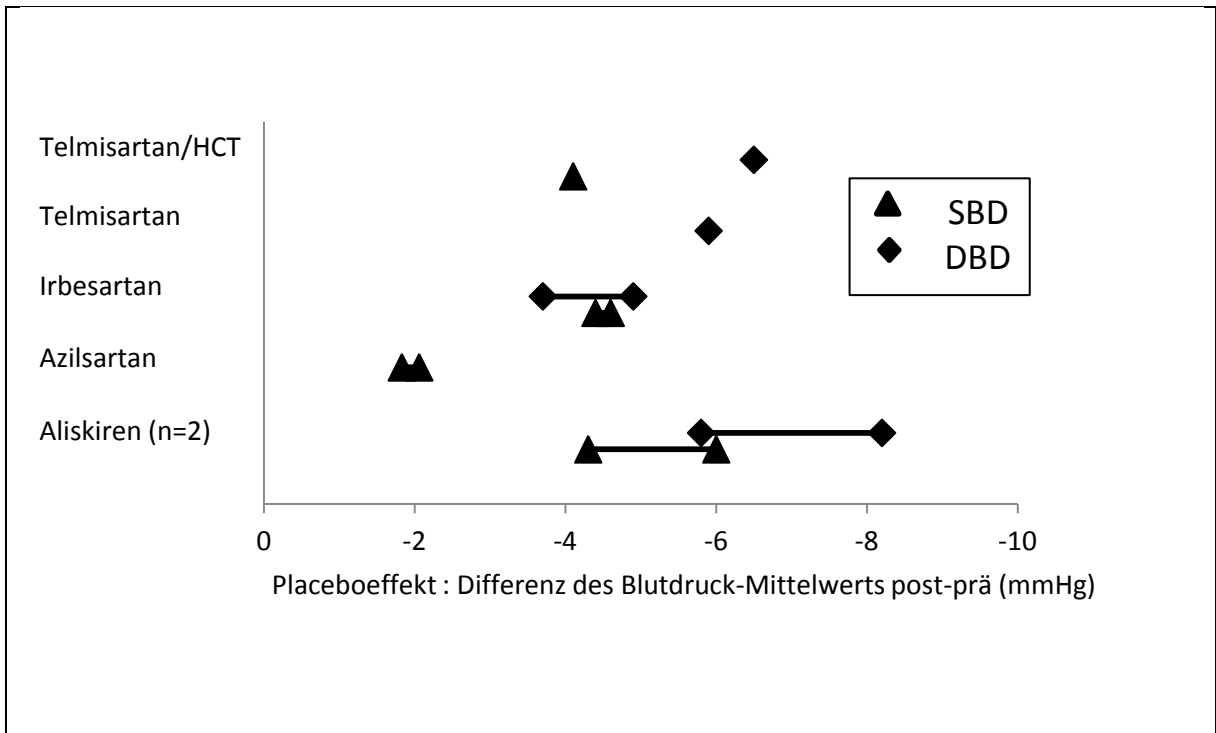


Abbildung 3.2.1.a: Arterielle Hypertonie. Änderung des systolischen (SBD) und diastolischen (DBD) Blutdrucks (post-prä) durch Placebobehandlung in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien.

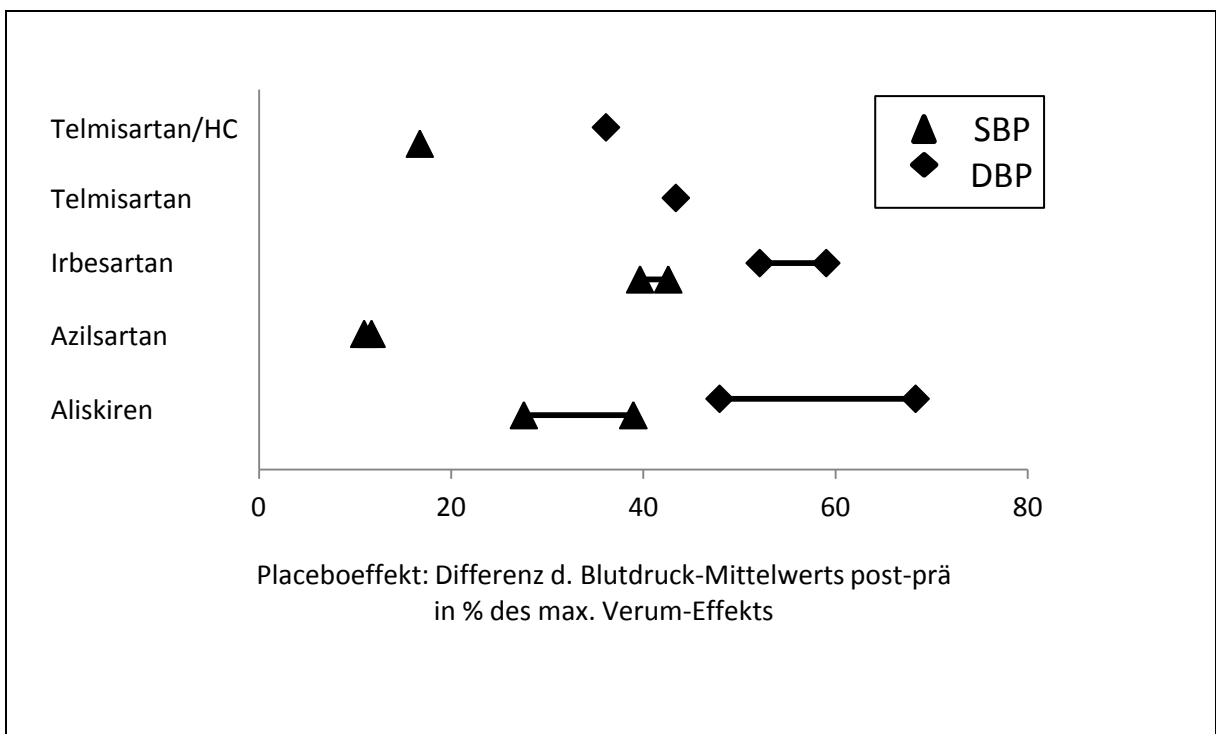


Abbildung 3.2.1.b: Arterielle Hypertonie. Änderung des systolischen (SBP) und diastolischen (DBP) Blutdrucks (post-prä) durch Placebobehandlung in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien (in Prozent des Verum-Maximaleffekts).

### 3.2.2 COPD

In dieser Indikation konnten Studien von vier unterschiedlichen Arzneimitteln mit insgesamt 3317 Patienten unter Placebo analysiert werden. Die 8 vorliegenden Studien wurden placebokontrolliert über 12 bis 52 Wochen durchgeführt. Pro Arzneimittel lagen Daten zu 1 bis 3 Studien vor. Berichtet werden hier Daten zu FEV1 vor der ersten Gabe eines  $\beta$ -Sympathomimetikums (Trough-FEV1, FEV1-Tiefstwert) als Endpunkt, der in allen Studien als primäre Zielgröße geprüft wurde. Der Placeboeffekt wurde als Prä-post-Differenz des FEV1 in Liter (l) (Tabelle 3.2.2.a, Abbildung 3.2.2.a) wie auch in % des Maximaleffekts in der Verumgruppe für die jeweilige Substanz (Tabelle 3.2.2.b, Abbildung 3.2.2.b) dargestellt. Es wird erkennbar, dass in 7 der 8 vorliegenden Studien eine Verschlechterung unter Placebo eintrat, unabhängig von der Studiendauer. In der einzigen Studie mit einer Verbesserung der FEV1 unter Placebo war der Betrag der Verbesserung minimal (8 ml); dieser Wert entspricht aber 20 % des maximalen Verumeffekts. Das Ausmaß des Placeboeffekts ist nicht von der Anzahl der Patienten abhängig. Abbildung 3.2.2.a und Abbildung 3.2.2.b lassen erkennen, dass eine große Streubreite der Placebowirkung vorliegt.

Ergänzend zeigt Tabelle 3.2.2.c, dass die Medline-Literaturrecherche (05/2008–05/2013) keine relevanten Studien erbrachte.

**Tabelle 3.2.2.a: Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD). FEV1-Tiefstwert (Trough-FEV1, in Liter) vor Bronchodilatatorbehandlung (post-prä) unter Placebo.**

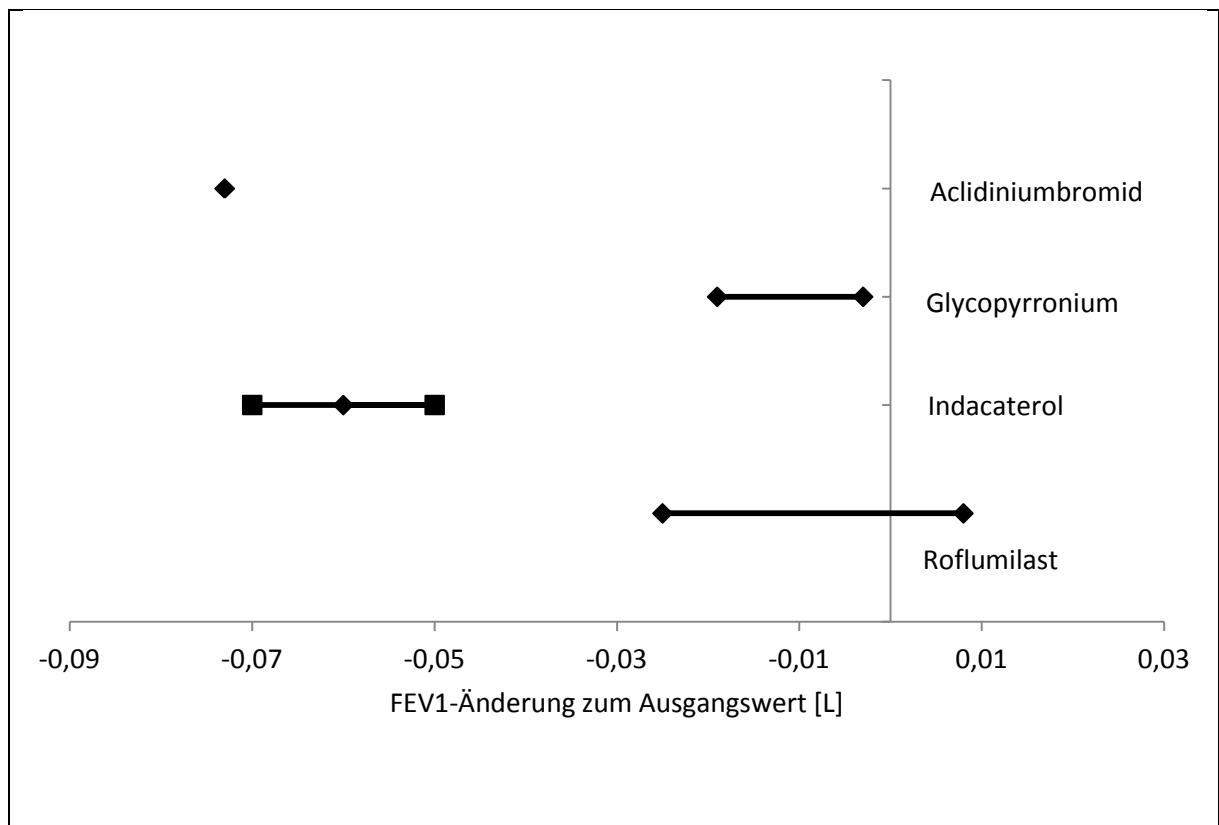
Arzneimittel	Studie 1			Studie 2			Studie 3		
	T-FEV1 (l)	Anz. Pat. Placebo	Dauer [Wo.]	T-FEV1 (l)	Anz. Pat. Placebo	Dauer [Wo.]	T-FEV1 (l)	Anz. Pat. Placebo	Dauer [Wo.]
Acidiniumbromid	-0,073	273	24						
Glycopyrronium	-0,003	269	12	-0,019	270	12			
Indacaterol	-0,07	418	26	-0,05	205	12	-0,06	371	12
Roflumilast	0,008	745	52	-0,025	766	52			

**Tabelle 3.2.2.b: Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD). FEV1-Tiefstwert (Trough-FEV1) vor Bronchodilatatorbehandlung (post-prä) unter Placebo in % des maximalen Verumeffekts.**

Arzneimittel	Studie 1			Studie 2			Studie 3		
	T-FEV1 (%)	Anz. Pat. Placebo	Dauer [Wo.]	T-FEV1 (%)	Anz. Pat. Placebo	Dauer [Wo.]	T-FEV1 (%)	Anz. Pat. Placebo	Dauer [Wo.]
Acidiniumbromid	-132,7	273	24						
Glycopyrronium	-3,2	269	12	-21,6	270	12			
Indacaterol	-53,8	418	26	-26,3	205	12	-37,5	371	12
Roflumilast	17,4	745	52	-75,8	766	52			

**Tabelle 3.2.2.c: Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Ergebnisse der Literaturrecherche (2008–2013).**

Autor	Aktive Behandlung/Verum	FEV1 Wert unter Placebo	
		Differenz zum Ausgangswert	Prozent des Verum-Maximaleffekts
— (Keine Studie mit Endpunkt FEV1)	—	—	—



**Abbildung 3.2.2.a: COPD. Prä-Post-Änderung des Trough-FEV1 (in Liter) unter Placebo.**

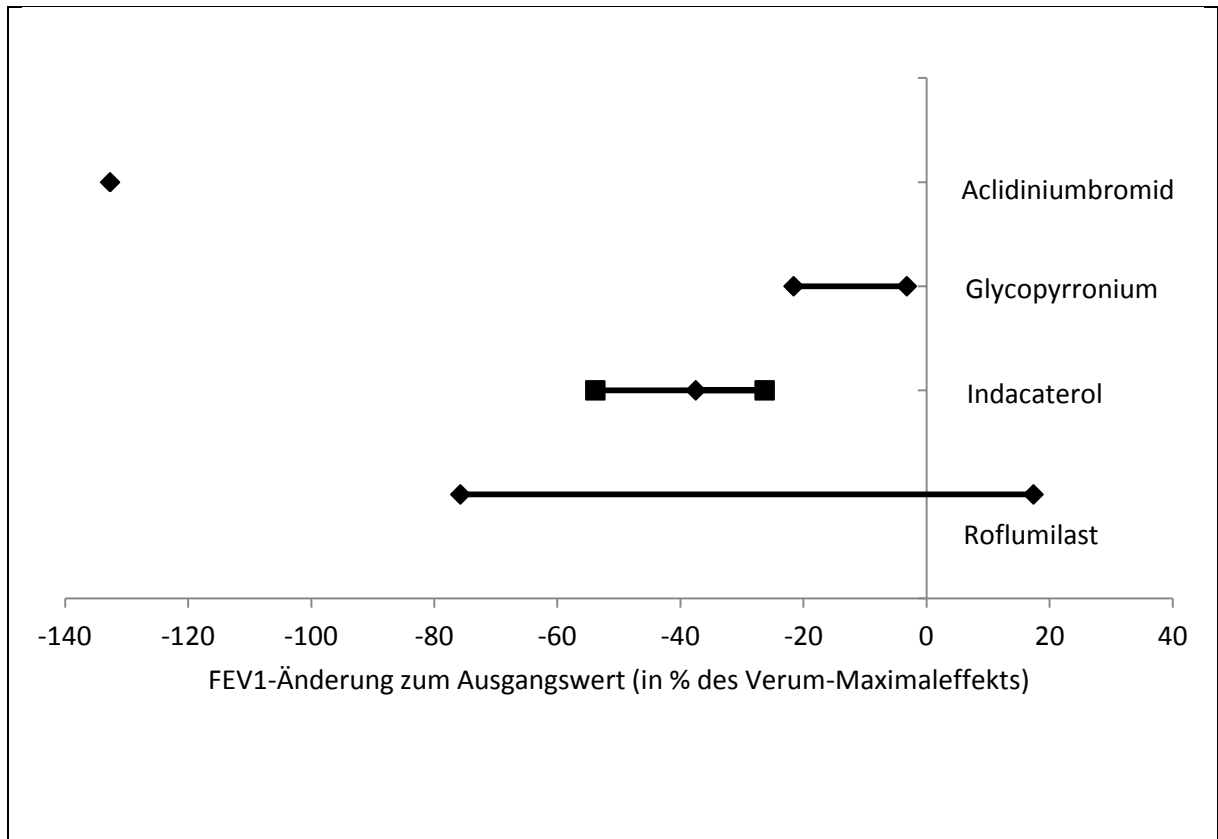


Abbildung 3.2.2.b: COPD. Prä-Post-Änderung des Trough-FEV1 unter Placebo (in Prozent des Verum-Maximaleffekts).

### 3.2.3 Diabetes mellitus Typ 2

Aus den vorliegenden Studien wurden ausschließlich Studien ausgesucht, in denen eine Monotherapie durchgeführt wurde, also kein Add-on-Design bestand. Es konnten Studien mit 5 unterschiedlichen Arzneimitteln und insgesamt 1176 Patienten unter Placebo analysiert werden. Alle Studien wurden placebokontrolliert über 24 Wochen durchgeführt. Pro Arzneimittel lagen Daten zu 1 bzw. 2 Studien vor. Berichtet werden hier Daten zu HbA1c, siehe Tabelle 3.2.3.a und Tabelle 3.2.3.b. Dieser Messparameter wurde für 5 Arzneimittel und 9 Studien berichtet. Die Studien bezogen Patienten ein, die vor Beginn einen HbA1c-Wert von 7,8 % bis 10,3 % aufweisen. Die Studiendauer betrug einheitlich 24 Wochen. Daher ist in dieser Indikation die Auswertung des Placeboeffekts nach Dauer nicht möglich. Die Tabellen sowie Abbildung 3.2.3.a und Abbildung 3.2.3.a lassen erkennen, dass eine große Streubreite der Placebowirkung vorliegt. Besonders eindrücklich ist, dass im Vergleich zum jeweiligen Verum bis zu 60 % von dessen maximalem Effekt erzielt werden kann. Andererseits gibt es Verschlechterungen unter Placebo, die einen „negativen“ Placeboeffekt bedeuten. Die Auswertung, ob der erzielte Placeboeffekt von dem Ausgangswert des HbA1c anhängt, ergab keine klare Aussage (Abbildung 3.2.3.c).

Ergänzend sind in Tabelle 3.2.3.c die Ergebnisse der Medline-Literaturrecherche (05/2008–05/2013) dargestellt.

**Tabelle 3.2.3.a: Diabetes mellitus Typ 2. Mittlere post-prä-Differenz unter Placebo. Endpunkt % Hb A1c.**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2	
	Post-prä-Differenz	Anzahl Patienten <sup>+</sup>	Post-prä-Differenz	Anzahl Patienten <sup>+</sup>
Dapagliflozin	-0,23	75	0,02	68
Linagliptin	0,25	167		
Pioglitazon	0,76*	93	0,02	63
Sitagliptin	0,17	253	0,16	210
Vildagliptin	-0,6	158	-0,3	89

<sup>+</sup> Anzahl von Patienten unter Placebobehandlung

\* Patienten hatten einen höheren Ausgangswert des HbA1c als in den übrigen Studien (10,3 % gegenüber <8,5 %)



**Tabelle 3.2.3.b: Diabetes mellitus Typ 2. Mittlere post-prä-Differenz unter Placebo. Endpunkt % HbA1c in Prozent des maximalen therapeutischen Effektes im jeweiligen Verumarm.**

Arzneimittel	Studie 1	Studie 2
Dapagliflozin	+25,8	-2,2
Linagliptin	-56,8	
Pioglitazon	-70,4*	-1,9
Sitagliptin	-21,8	-20,5
Vildagliptin	+54,5	+27,3

\* Patienten hatten einen höheren Ausgangswert des HbA1c als in den übrigen Studien (10,3 % gegenüber <8,5 %)

**Tabelle 3.2.3.c: Diabetes mellitus Typ 2. Ergebnisse der Literaturrecherche (05/2008–05/2013).**

Autor	Aktive Behandlung/ Verum	HbA1c-Wert unter Placebo	
		Differenz zum Ausgangswert	Prozent des Verum- Maximaleffekts
De Fronzen et al., 2009	Saxagliptin	+0,13	-18,8
Hollander et al., 2009	Saxagliptin	-0,3	31,9
Fonseca et al., 2008	Colosevelam	+0,23	-71,8
Pratley et al., 2009	Alogliptin	-0,19	28,8
Derosa et al., 2010	Orlistat	-0,3	21,4
Hanefeld et al., 2009	Acarbose	-0,03	42,8
Hollander et al., 2011	Saxagliptin	-0,2	18,3
Rosenstock et al., 2009	Albiglutid	-0,17	21,5

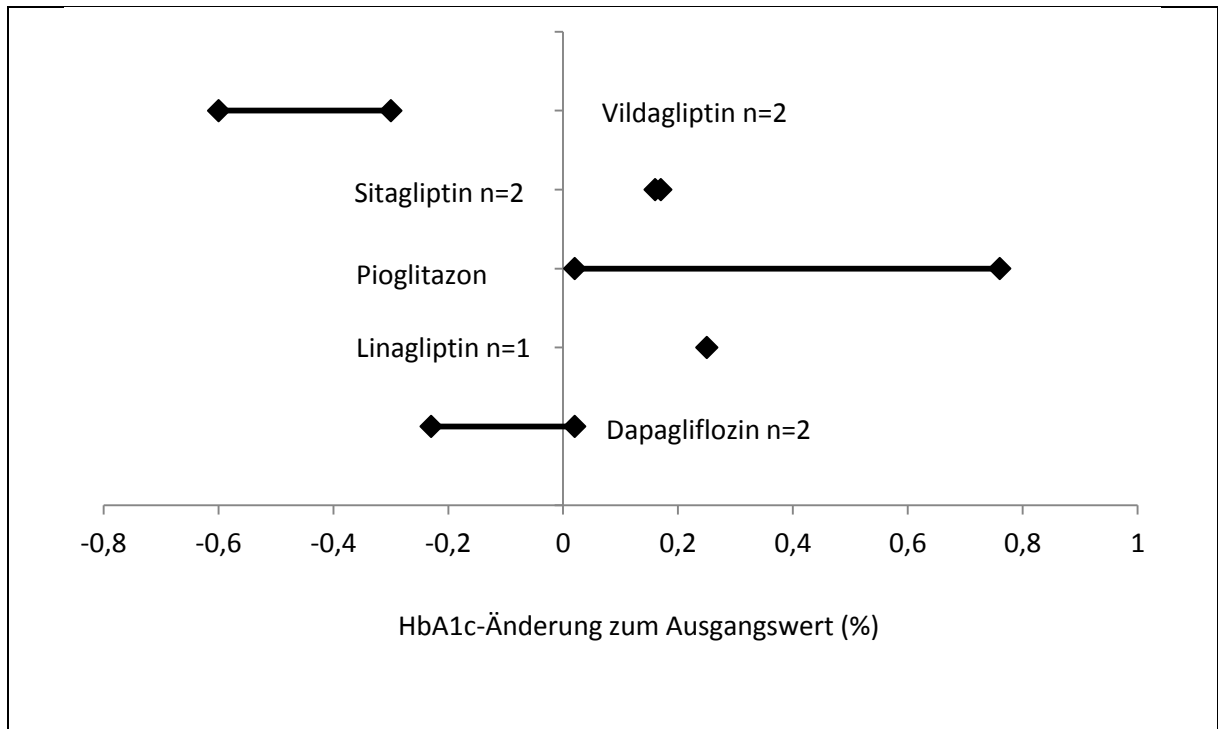


Abbildung 3.2.3.a: Diabetes mellitus Typ 2. Änderung des HbA1c (%) unter Placebo (Post-prä-Vergleich) in den mit verschiedenen Verum-Substanzen durchgeführten Studien.

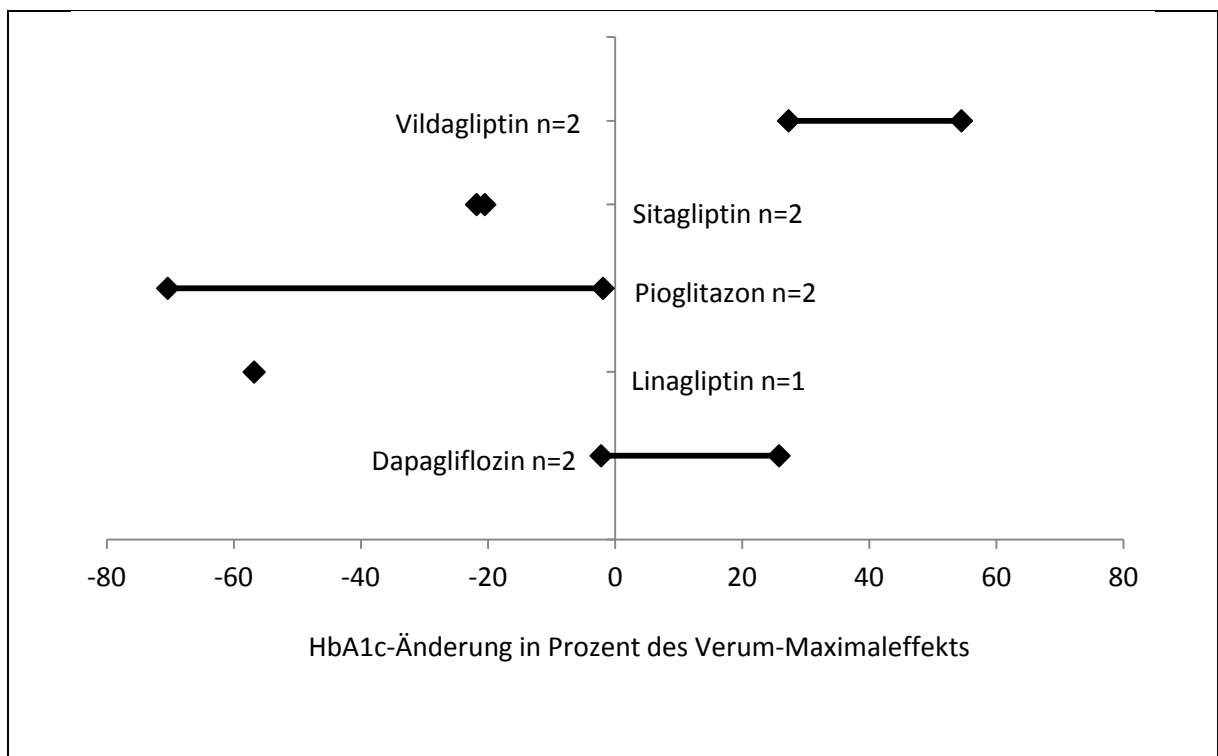


Abbildung 3.2.3.b: Diabetes mellitus Typ 2. Änderung des HbA1c unter Placebo (post-prae-Vergleich) in den mit verschiedenen Verum-Substanzen durchgeführten Studien (in Prozent des Verum-Maximaleffekts).

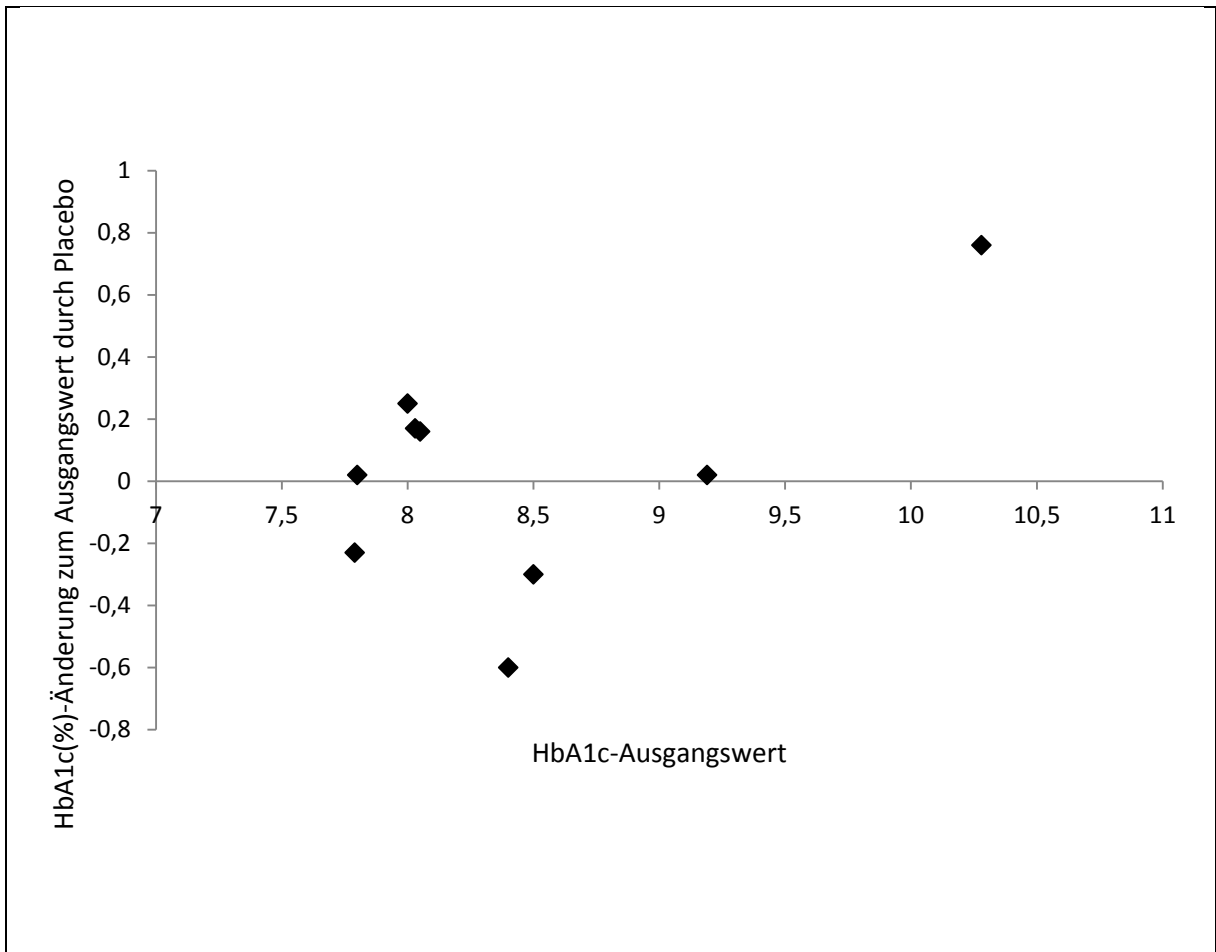


Abbildung 3.2.3.c: Diabetes mellitus Typ 2. HbA1c-Änderung zum Ausgangswert durch Placebo und HbA1c-Ausgangswert in den verschiedenen Studien aller Medikamente.

### 3.2.4 M. Parkinson

In dieser Indikation konnten Studien von 5 unterschiedlichen Arzneimitteln mit insgesamt 2359 Patienten unter Placebo analysiert werden. Pro Arzneimittel lagen Daten von 3 bis maximal 6 Studien vor. Berichtet werden hier Daten zu 4 verschiedenen Endpunkten, die unterschiedliche Aspekte der Parkinsonerkrankung wiedergeben. Dabei wurden nicht in jeder der Studien alle 4 Endpunkte abgeprüft.

Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) setzt sich aus Parametern zusammen, die in der Unterskala II = activity of daily life und in der Unterskala III = motor examination erfassen. Mit Hilfe dieser Skala wurden 1312 Patienten in 12 Studien mit 4 verschiedenen Arzneimitteln im Verumarm untersucht.

Diejenigen Zeiten, in denen keine Parkinson-Symptome verspürt werden, werden durch den Patienten als „on-time“ angegeben. Dieser Endpunkt wurde in 11 Studien mit 4 verschiedenen Arzneimitteln im Verumarm an 923 Patienten untersucht.

Die Zeiten, in denen Parkinson-Symptome verspürt werden, werden als Off-Zeiten ermittelt. Die Off-Zeiten wurden an 1382 Patienten in 11 Studien bei allen 5 Arzneimitteln im Verumarm ermittelt.

Als weiteres Maß der Wirksamkeit wird die Veränderung der L-Dopa-Dosierung angesehen. Diese wurde in 8 Studien mit 720 Patienten und bei 3 verschiedenen Arzneimitteln untersucht.

Die Dauer der Studien betrug zwischen 6 und 37 Wochen. Der Placeboeffekt wurde als Prä-post-Differenz des jeweiligen Endpunkts (Tabelle 3.2.4.a, Tabelle 3.2.4.c, Tabelle 3.2.4.e, Tabelle 3.2.4.g; Abbildung 3.2.4.a, Abbildung 3.2.4.c, Abbildung 3.2.4.e, Abbildung 3.2.4.g) wie auch in % des Maximaleffekts in der Verumgruppe für die jeweilige Substanz (Tabelle 3.2.4.b, Tabelle 3.2.4.d, Tabelle 3.2.4.f, Tabelle 3.2.4.h; Abbildung 3.2.4.b, Abbildung 3.2.4.d, Abbildung 3.2.4.f, Abbildung 3.2.4.h) dargestellt.

Für den Endpunkt UPDRS (Tabelle 3.2.4.a und Tabelle 3.2.4.b; Abbildung 3.2.4.a und Abbildung 3.2.4.b) zeigte sich in 9 der 12 Studien unter Placebo eine Verbesserung, die bis zu 56,8 % des maximalen Verumeffekts erreichte. In 3 Studien zeigte sich unter Placebo eine Verschlechterung der Skalenwerte (bis zu 39,5 % des maximalen Verumeffekts).

In den 11 Studien, in denen die On-Zeit (Tabelle 3.2.4.c und Tabelle 3.2.4.d; Abbildung 3.2.4.c und Abbildung 3.2.4.d) ermittelt wurde, waren Verschlechterung unter Placebo lediglich in 2 Studien zu beobachten. In Prozent des maximalen Verumeffekts betrug die Spannweite der Veränderungen eine Verbesserung um 70,6 % bis zu einer Verschlechterung um 16,3 %.

Die Off-Zeit veränderte sich in allen 11 Studien im Placeboarm günstig, d. h. es wurde eine kürzere Off-Zeit beobachtet. Die Veränderung betrug zwischen 6,3 % und 74,2 %.

Im Placeboarm konnte die Dosierung von L-Dopa in 8 der Studien herabgesetzt und musste in 4 der Studien heraufgesetzt werden. Bezogen auf die maximale Veränderung unter Verum (entsprechend einer Verringerung der Dosis) handelte es sich um Veränderungen zwischen -129,4 % (dies entspricht einer Dosiserhöhung) und +41,5 % (entspricht einer Dosisverminderung).

In 13 der Studien war mehr als ein Endpunkt erfasst worden. In 8 der Studien veränderten sich die Endpunkte in die gleiche Richtung, während in 5 Studien Veränderungen in unterschiedliche Richtungen (Verbesserung in einem Endpunkt/Verschlechterung in einem anderen Endpunkt) beobachtet wurden.

Das Ausmaß des Placeboeffekts ist nicht von der Anzahl der Patienten abhängig. Auch die Studiendauer hat keinen erkennbaren Einfluss.

Ergänzend sind in Tabelle 3.2.4.i die Ergebnisse der Medline-Literaturrecherche (05/2008–05/2013) nach Reduktion der Anfallshäufigkeit und Responderrate (>50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit) unterteilt dargestellt.

**Tabelle 3.2.4.a: M. Parkinson. Veränderung der Punktwerte der Ratingskala UPDRS II + III\* (post-prä) unter Placebo. Anzahl der Patienten und Dauer der Behandlung in Wochen (Wo.). Verringerung des Punktwertes bedeutet Verbesserung.**

Arzneimittel		Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5	Studie 6
Pramipexol	Δ UPDRS II+III	-2,3	1,2	-3,8	-6,1	-5,6	-8,8
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	179/24	170/24	103/33	178/18	44/11	33/11
Rasagilin	Δ UPDRS II+III	1,9	-1,7				
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	159/26	229/18				
Rotigotin	Δ UPDRS II+III	-1,4	1,5	-2,3			
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	62/11	96/27	117/37			
Tolcapon	Δ UPDRS II+III	-1,1					
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	42/6					

\* Unified Parkinsons Disease Rating Scale: II = activity of daily life; III = motor examination.

**Tabelle 3.2.4.b: M. Parkinson. Veränderung der Punktwerte der Ratingskala UPDRS II + III\* (post-prä) unter Placebo in Prozent des maximalen Verumeffekts. Anzahl der Patienten und Dauer der Behandlung in Wochen (Wo.). Verringerung des Punktwertes bedeutet Verbesserung.**

Arzneimittel		Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5	Studie 6
Pramipexol	% d. max. Verumeff.	27,7	-17,4	43,2	47,7	31,8	56,8
	Anzahl Pat./Studiendauer (Wo.)	179/24	170/24	103/33	178/18	44/11	33/11
Rasagilin	% d. max. Verumeff.	-93,1	26,4				
	Anzahl Pat./Studiendauer (Wo.)	159/26	229/18				
Rotigotin	% d. max. Verumeff.	22,1	-39,5	34,1			
	Anzahl Pat./Studiendauer (Wo.)	62/11	96/27	117/37			
Tolcapon	% d. max. Verumeff.	15,3					
	Anzahl Pat./Studiendauer (Wo.)	42/6					

\* Unified Parkinsons Disease Rating Scale: II = activity of daily life; III = motor examination.

**Tabelle 3.2.4.c: M. Parkinson. On-Time, Zeit mit adäquater Kontrolle der Parkinsonsymptomatik in Stunden unter Placebo. Änderung (post-prä) zum Ausgangswert. Anzahl Patienten mit Fluktuation sowie Dauer der Studie in Wochen (Wo.).**

Arzneimittel		Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5
Entacapon	$\Delta$ On-Time (h)	0	0,1	0,1		
	Anzahl Patienten/Studiendauer (Wo.)	86/24	102/24	57/24		
Pramipexol	$\Delta$ On-Time (h)	1,42				
	Anzahl Patienten/Studiendauer (Wo.)	179/24				
Rotigotin	$\Delta$ On-Time (h)	1,1	0,9			
	Anzahl Patienten/Studiendauer (Wo.)	119/28	100/30			
Tolcapon	$\Delta$ On-Time (h)	0,4	-0,34	1,49	-0,11	0,3
	Anzahl Patienten/Studiendauer (Wo.)	42/6	42/6	66/13	58/13	72/6

**Tabelle 3.2.4.d: M. Parkinson. On-Time, Zeit mit adäquater Kontrolle der Parkinsonsymptomatik (post-prä) in Prozent des maximalen Verumeffekts unter Placebo. Anzahl Patienten mit Fluktuation sowie Dauer der Studie in Wochen (Wo.).**

Arzneimittel		Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5
Entacapon	% d. max. Verumeff.	0,0	12,8	7,7		
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	86/24	102/24	57/24		
Pramipexol	% d. max. Verumeff.	70,6				
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	179/24				
Rotigotin	% d. max. Verumeff.	32,4	37,5			
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	119/28	75/23			
Tolcapon	% d. max. Verumeff.	22,2	-16,3	45,6	-6,4	13,0
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	42/6	42/6	66/13	58/13	72/6

**Tabelle 3.2.4.e: M. Parkinson. Off-Time, Zeit mit motorischer Parkinsonsymptomatik a(post-prä) in Stunden in Stunden unter Placebo. Anzahl Patienten mit Fluktuation sowie Dauer der Studie in Wochen (Wo.).**

Arzneimittel		Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5
Entacapon	$\Delta$ Off-Time (h)	-0,3				
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	57/24				
Pramipexol	$\Delta$ Off-Time (h)	-0,51	-1,4			
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	179/24	178/18			
Rasagilin	$\Delta$ Off-Time (h)	-0,9	-0,4			
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	159/26	229/18			
Rotigotin	$\Delta$ Off-Time (h)	-1,81	-0,9	-0,88		
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	81/12	119/28	100/30		
Tolcapon	$\Delta$ Off-Time (h)	-0,4	-0,11	-1,4	-0,67	-0,3
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	42/6	42/6	66/13	58/13	72/6

**Tabelle 3.2.4.f: M. Parkinson. Off-Time, Zeit mit motorischer Parkinsonsymptomatik a(post-prä) in Prozent des maximalen Verumeffekts unter Placebo. Anzahl Patienten mit Fluktuation sowie Dauer der Studie in Wochen (Wo.).**

Arzneimittel		Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5
Entacapon	% d. max. Verumeff.	27,3				
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	57/24				
Pramipexol	% d. max. Verumeff.	24,3	56,0			
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	179/24	178/18			
Rasagilin	% d. max. Verumeff.	47,4	33,3			
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	159/26	229/18			
Rotigotin	% d. max. Verumeff.	74,2	33,3	35,8		
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	81/12	119/28	100/30		
Tolcapon	% d. max. Verumeff.	12,5	6,3	44,2	33,0	12,0
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	42/6	42/6	66/13	58/13	72/6

**Tabelle 3.2.4.g: M. Parkinson. Veränderung der täglichen L-Dopa-Dosierung (post-prä) in mg unter Placebo. Anzahl Patienten und Dauer der Studie in Wochen (Wo.).**

Arzneimittel		Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5
Entacapon	$\Delta$ L-Dopa (mg)	22,0	7,0	-39,0		
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	57/24	128/24	36/48		
Pramipexol	$\Delta$ L-Dopa (mg)	-43,2	-9,1	-10,6		
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	179/24	44/11	33/11		
Rotigotin	$\Delta$ L-Dopa (mg)	-16,0	-9,0			
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	119/28	100/30			
Tolcapon	$\Delta$ L-Dopa (mg)	-31,2	2,4	15,5	-28,9	-0,5
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	42/6	42/6	66/13	58/13	72/6



**Tabelle 3.2.4.h: M. Parkinson. Veränderung der täglichen L-Dopa-Dosierung (post-prä) in Prozent des maximalen Verumeffekts unter Placebo. Anzahl Patienten und Dauer der Studie in Wochen (Wo.).**

Arzneimittel		Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5
Entacapon	% d. max. Verumeff.	-129,4	-41,2	41,5		
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	57/24	128/24	36/48		
Pramipexol	% d. max. Verumeff.	18,8	34,3	7,0		
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	179/24	44/11	33/11		
Rotigotin	% d. max. Verumeff.	48,5	40,9			
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	119/28	100/30			
Tolcapon	% d. max. Verumeff.	15,6	-3,0	-7,5	23,6	0,2
	Anzahl Patienten/ Studiendauer (Wo.)	42/6	42/6	66/13	58/13	72/6

**Tabelle 3.2.4.i: M. Parkinson. Ergebnisse der Literaturrecherche (05/2008–05/2013).**

Autor	Aktive Behandlung/ Verum	Wert unter Placebo	
		Prozent des Ausgangswert	Prozent des Verum- Maximaleffekts
<b>Reduktion der Anfallshäufigkeit</b>			
Baulac et al., 2010	Pregabalin	38,4	35,0
Halasz et al., 2009	Lacosamid	20,5	40,5
Herzog et al., 2012	Progesteron	14,2	Verum nicht wirksam
<b>Responderrate (&gt;50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit)</b>			
Halasz et al., 2009	Lacosamid	25,9	63,7
Herzog et al., 2012	Progesteron	20,0	Verum nicht wirksam
Lu et al., 2011	Zonisamid	36,0	64,0

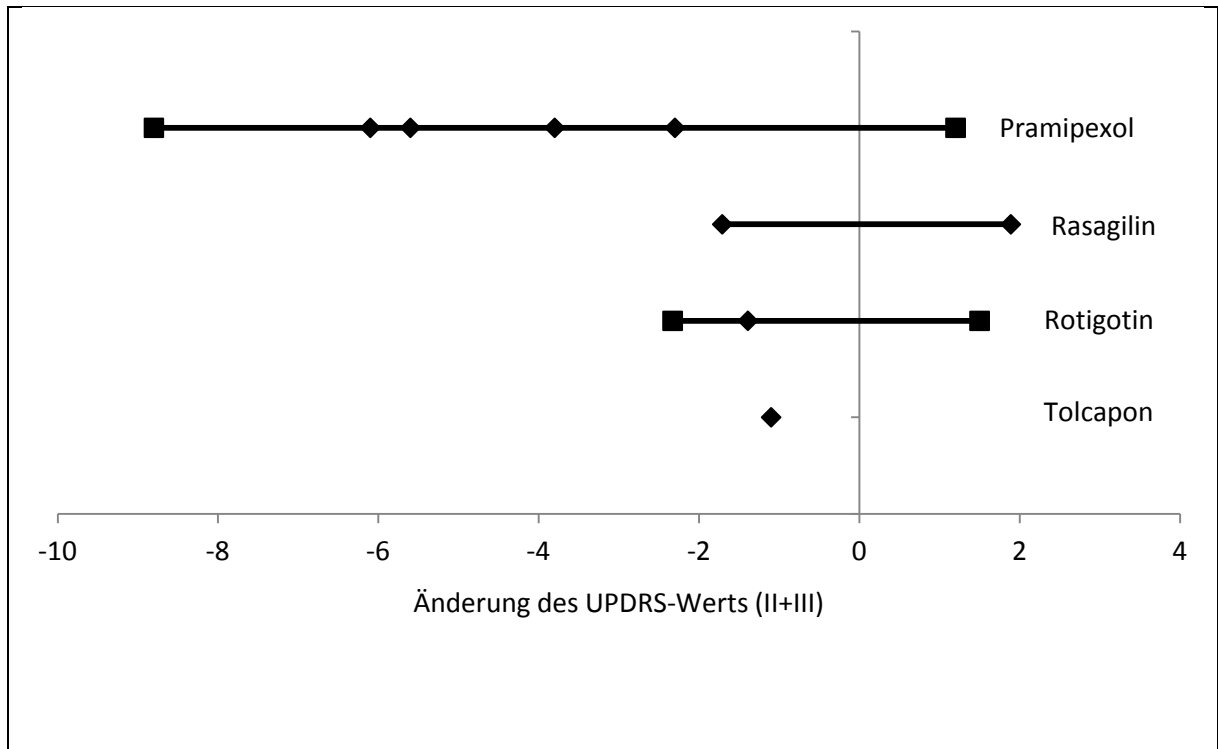


Abbildung 3.2.4.a: M. Parkinson. Änderung von UPDRS (II+III) durch Placebobehandlung in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien (Verringerung = Verbesserung der Parkinsonsymptome).

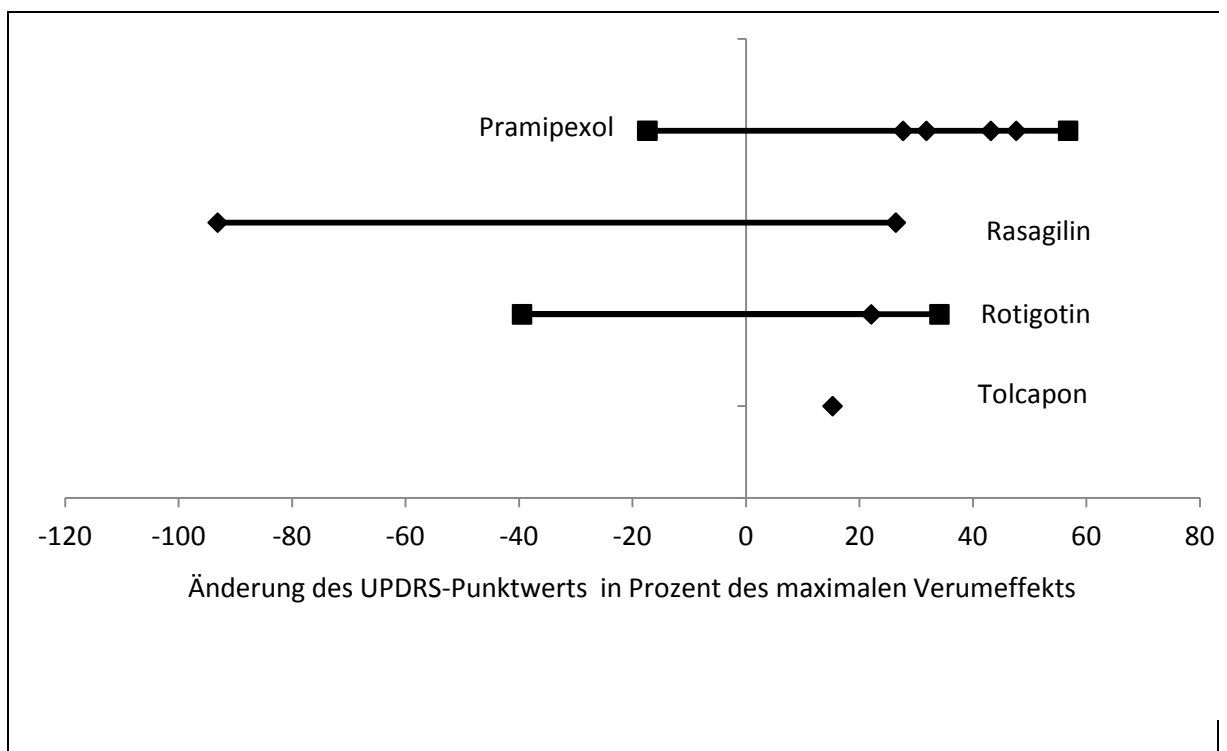


Abbildung 3.2.4.b: M. Parkinson. Änderung von UPDRS (II+III) durch Placebobehandlung in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien (in Prozent des maximalen Verumeffekts).

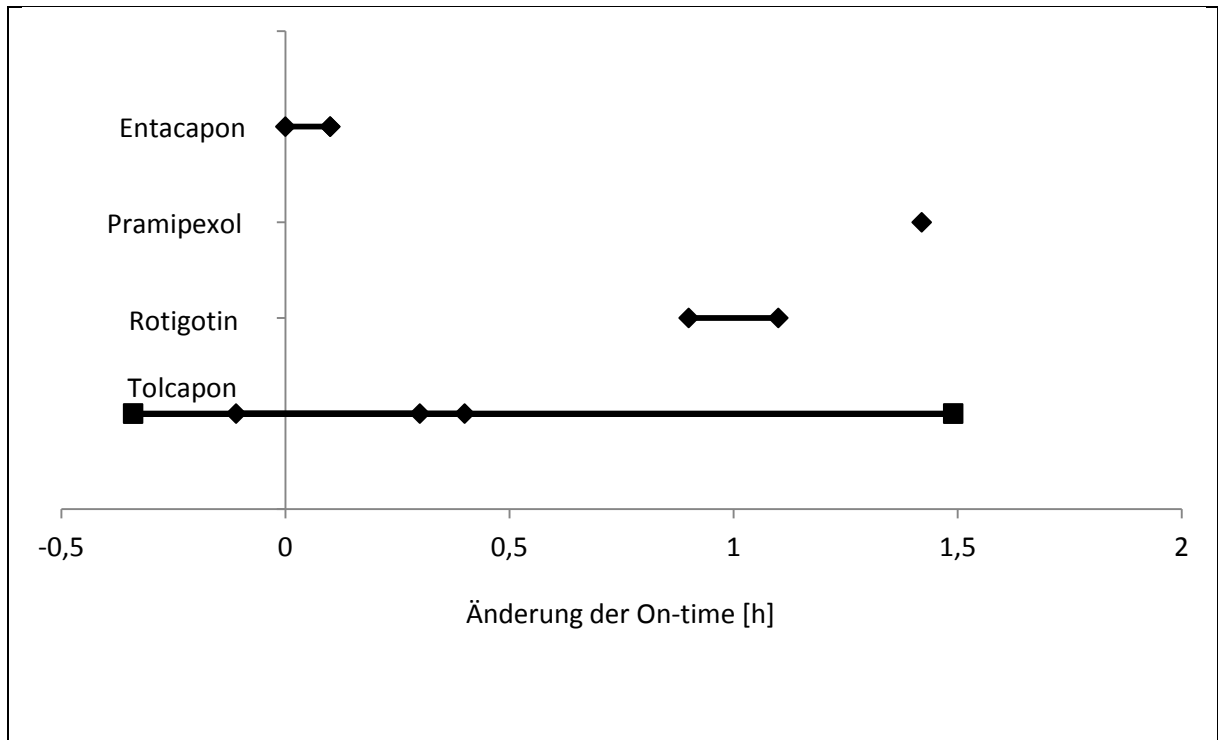


Abbildung 3.2.4.c: M. Parkinson. Änderung der On-Time durch Placebobehandlung bei Patienten mit Fluktuation in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien.

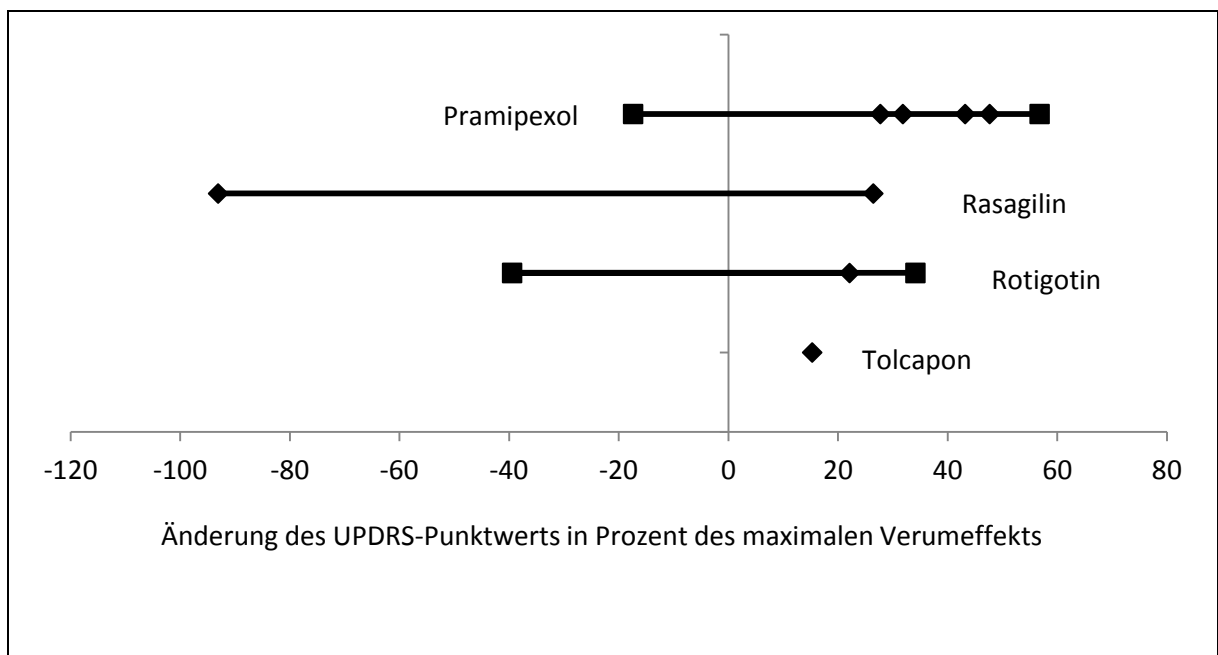


Abbildung 3.2.4.d: M. Parkinson. Änderung der On-Time durch Placebobehandlung bei Patienten mit Fluktuation in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien (in Prozent des maximalen Verumeffekts).

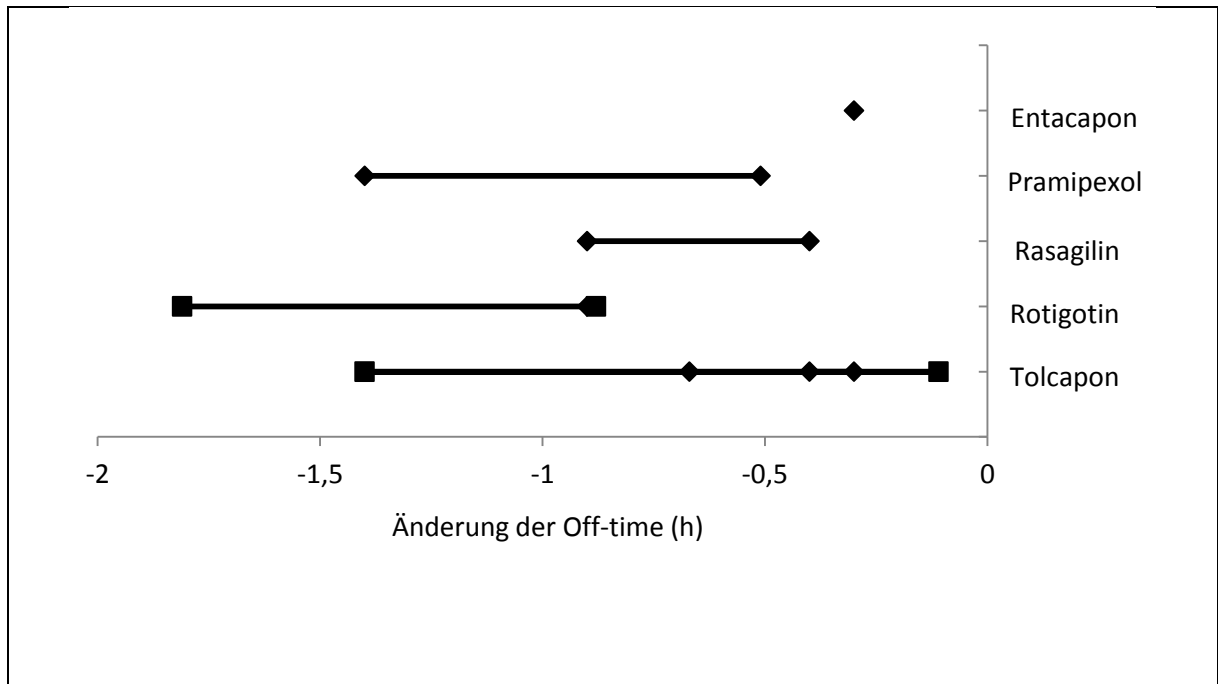


Abbildung 3.2.4.e: M. Parkinson. Änderung der Off-Time durch Placebobehandlung bei Patienten mit Fluktuation in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien.

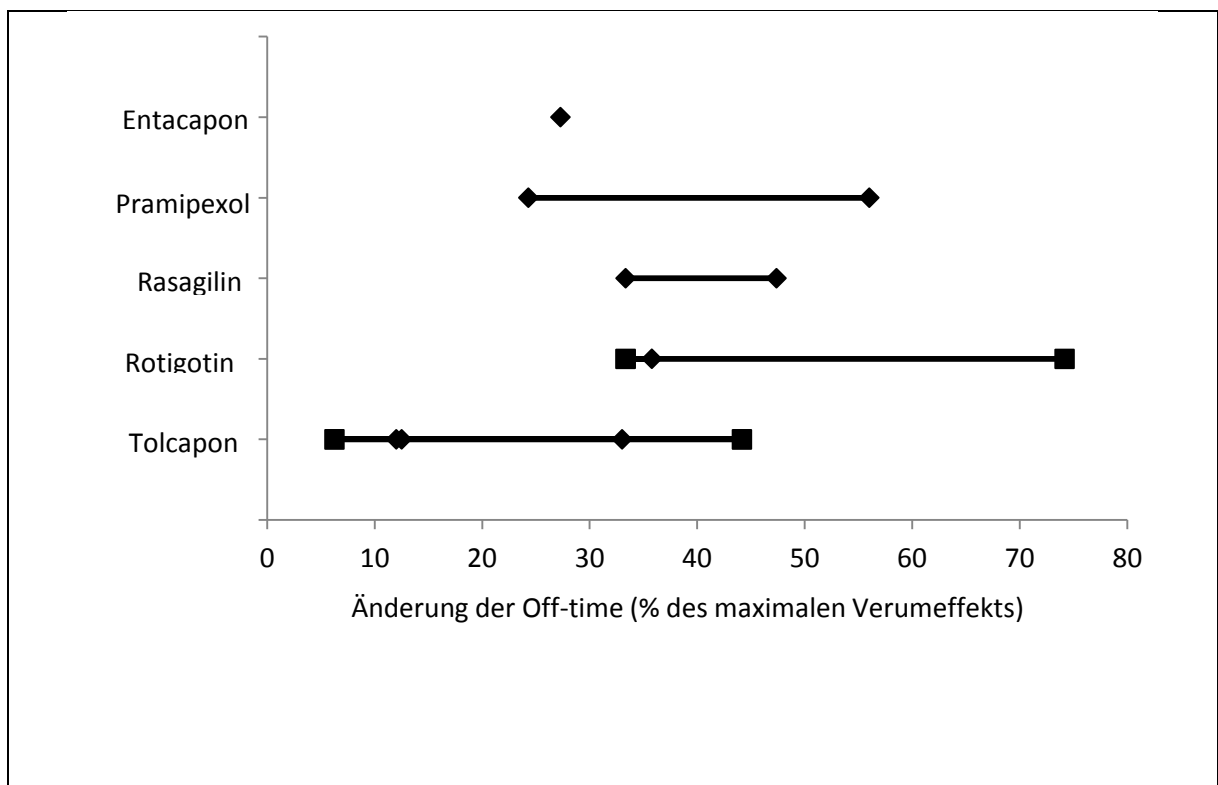


Abbildung 3.2.4.f: M. Parkinson. Änderung der Off-Time durch Placebobehandlung bei Patienten mit Fluktuation in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien (in Prozent des maximalen Verumeffekts).

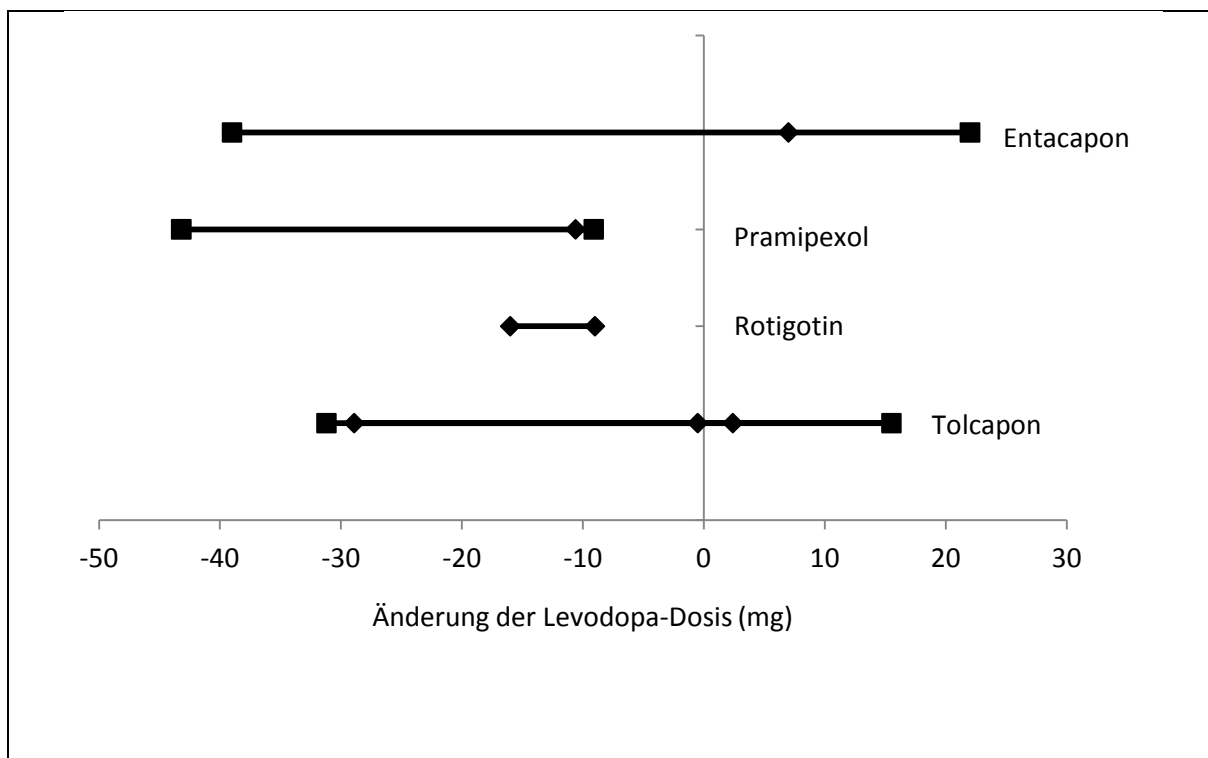


Abbildung 3.2.4.g: M. Parkinson. Änderung der benötigten Levodopa-Dosis durch Placebobehandlung in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien.

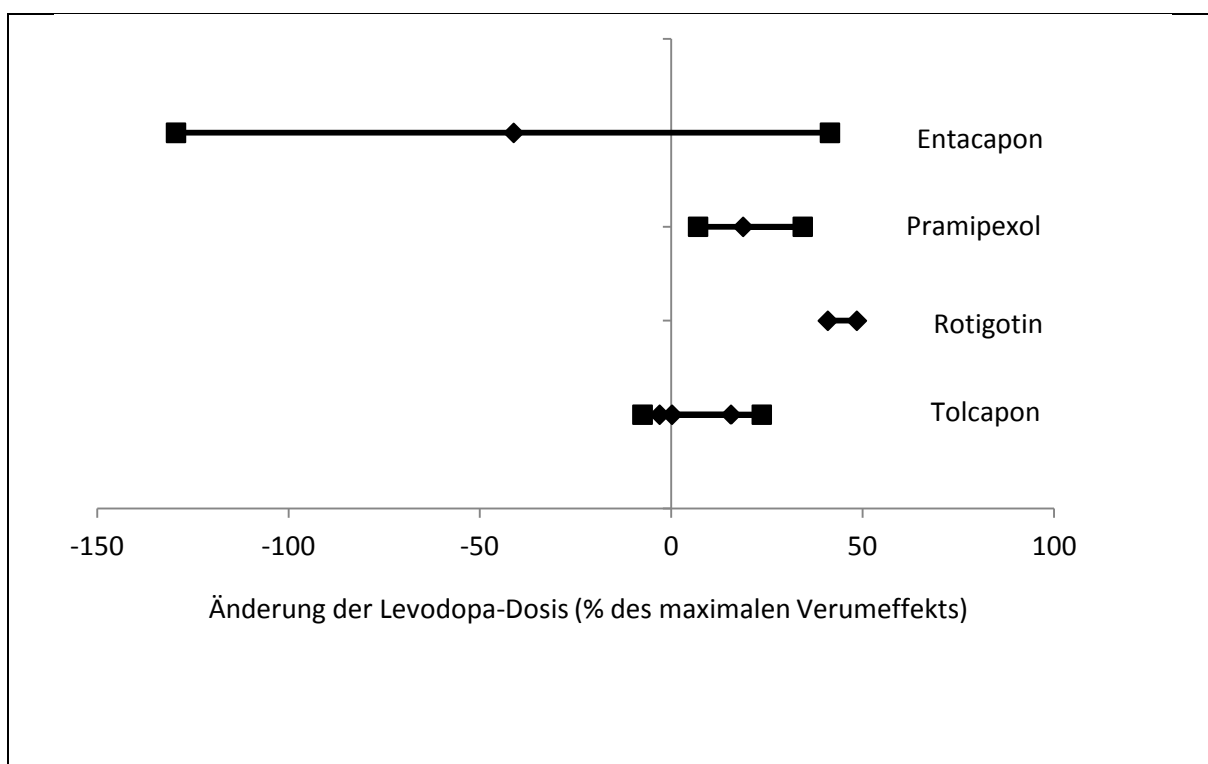


Abbildung 3.2.4.h: M. Parkinson. Änderung der benötigten Levodopa-Dosis durch Placebobehandlung in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien (in Prozent des Verum-Maximaleffekts).

### 3.2.5 Osteoporose

Daten zum Placeboarm liegen für 9 unterschiedliche Arzneimittel mit insgesamt 16 Studien (zwischen 1 und 4 Studien pro Arzneimittel) in der Indikation Osteoporose vor. Die Studiendauer variierte zwischen 12 und 36 Wochen. Die Gesamtzahl der Patientinnen betrug 14.999. Berichtet werden hier Daten zur Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule (BMD-LWS) bei 14.190 Patientinnen sowie an der Hüfte (BMD-Hüfte) bei 12.874 Patientinnen. Beide Messparameter wurden für 7 Arzneimittel und 12 Studien berichtet. Der Placeboeffekt wurde als Prä-post-Differenz der BMD (Tabelle 3.2.5.a und Tabelle 3.2.5.c; Abbildung 3.2.5.a und Abbildung 3.2.5.c) wie auch in % des Maximaleffekts in der Verumgruppe für die jeweilige Substanz (Tabelle 3.2.5.b und Tabelle 3.2.5.d, Abbildung 3.2.5.b und Abbildung 3.2.5.d) dargestellt. Abbildung 3.2.5.a, Abbildung 3.2.5.b, Abbildung 3.2.5.c und Abbildung 3.2.5.d lassen erkennen, dass eine große Streubreite der Placebowirkung vorliegt. Das Ausmaß des Placeboeffekts ist weder von der Anzahl der Patienten noch von der Studiendauer abhängig.

Ergänzend sind in Tabelle 3.2.5.e die Ergebnisse der Medline-Literaturrecherche (05/2008–05/2013) dargestellt. Es ergaben sich im Vergleich zur EPAR-Auswertung keine zusätzlichen Studien.

**Tabelle 3.2.5.a: Osteoporose. Änderung der Knochendichte ( $\Delta$  BMD) unter Placebo (post-prä) an der Lendenwirbelsäule (LWS) in Prozent des Ausgangswerts (Baseline, BL).**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2		Studie 3		Studie 4	
	$\Delta$ BMD, LWS (% BL)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, LWS (% BL)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, LWS (% BL)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, LWS (% BL)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)
Bazedoxifen	0,41	1885/24						
Denosumab	0,6	3906/36	-0,6	165/24	-0,7	125/12	-1	734/24
Ibandronat	1,26	974/36						
Lasofloxifen	1,33	253/36						
PTH	-0,3	1246/18						
Raloxifen	-0,8	150/24	-1,2	136/24	-1,6	152/24		
Strontiumranelat	-1,3	820/36						
Teriparatid	1,13	544/23						
Zoledronsäure	0,4	59/12	0,24	3861/36				

**Tabelle 3.2.5.b: Osteoporose. Änderung der Knochendichte ( $\Delta$  BMD) unter Placebo (post-prä) an der Lendenwirbelsäule (LWS) in Prozent des maximalen Verumeffekts (MVE).**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2		Studie 3		Studie 4	
	$\Delta$ BMD, LWS (% MVE)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, LWS (% MVE)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, LWS (% MVE)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, LWS (% MVE)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)
Bazedoxifen	21,6	1885/24						
Denosumab	6,4	3906/36	-9,2	165/24	-14,6	125/12	-17,9	734/24
Ibandronat	19,3	974/36						
Lasofloxifen	28,4	253/36						
PTH	-4,6	1246/18						
Raloxifen	-36,4	150/24	-150	136/24	-400	152/24		
Strontiumranelat	-10,2	820/36						
Teriparatid	8,2	544/23						
Zoledronsäure	7,0	59/12	3,5	3861/36				

**Tabelle 3.2.5.c: Osteoporose. Änderung der Knochendichte (BMD) unter Placebo (post-prä) an der Hüfte in Prozent des Ausgangswerts (Baseline, BL).**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2		Studie 3		Studie 4	
	$\Delta$ BMD, Hüfte (% BL)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, Hüfte (% BL)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, Hüfte (% BL)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, Hüfte (% BL)	Anz. Pat./ Studien- dauer (Mo.)
Bazedoxifen	0,07	1885/24						
Denosumab	-1,4	3906/36	-1,1	165/24	-0,7	125/12	-2	734/24
Ibandronat	-0,69	974/36						
Lasofloxifen	-0,52	253/36						
Raloxifen	-0,8	150/24	-0,8	136/24	-0,5	152/24		
Teriparatid	-1,01	544/23						
Zoledronsäure	-1,87	3861/36	-1,24	809/36				

**Tabelle 3.2.5.d: Osteoporose. Änderung der Knochendichte (BMD) unter Placebo (post-prä) an der Hüfte in Prozent des maximalen Verumeffekts (MVE).**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2		Studie 3		Studie 4	
	$\Delta$ BMD, Hüfte (% MVE)	Anz. Pat./ Studien-dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, Hüfte (% MVE)	Anz. Pat./ Studien-dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, Hüfte (% MVE)	Anz. Pat./ Studien-dauer (Mo.)	$\Delta$ BMD, Hüfte (% MVE)	Anz. Pat./ Studien-dauer (Mo.)
Bazedoxifen	5,2	1885/24						
Denosumab	-28,0	3906/36	-32,4	165/24	-22,6	125/12	-74,1	734/24
Ibandronat	-20,5	974/36						
Lasofloxifen	-20,6	253/36						
Raloxifen	-50,0	150/24	-50,0	136/24	-62,5	152/24		
Teriparatid	-28,1	544/23						
Zoledronsäure	-45,1	3861/36	-25,5	809/36				

**Tabelle 3.2.5.e: Osteoporose. Ergebnisse der Literaturrecherche (05/2008–05/2013).**

Autor	Aktive Behandlung/ Verum	Knochendichte (BMD)	
		Differenz zum Ausgangswert	Prozent des maximalen Verumeffekts
Cummings et al., 2009	Denosumab	Bereits im Bericht enthalten (Studie 1)	Bereits im Bericht enthalten (Studie 1)
Rogers et al., 2009	Lasofloxifen	Bereits im Bericht enthalten (Studie 1)	Bereits im Bericht enthalten (Studie 1)



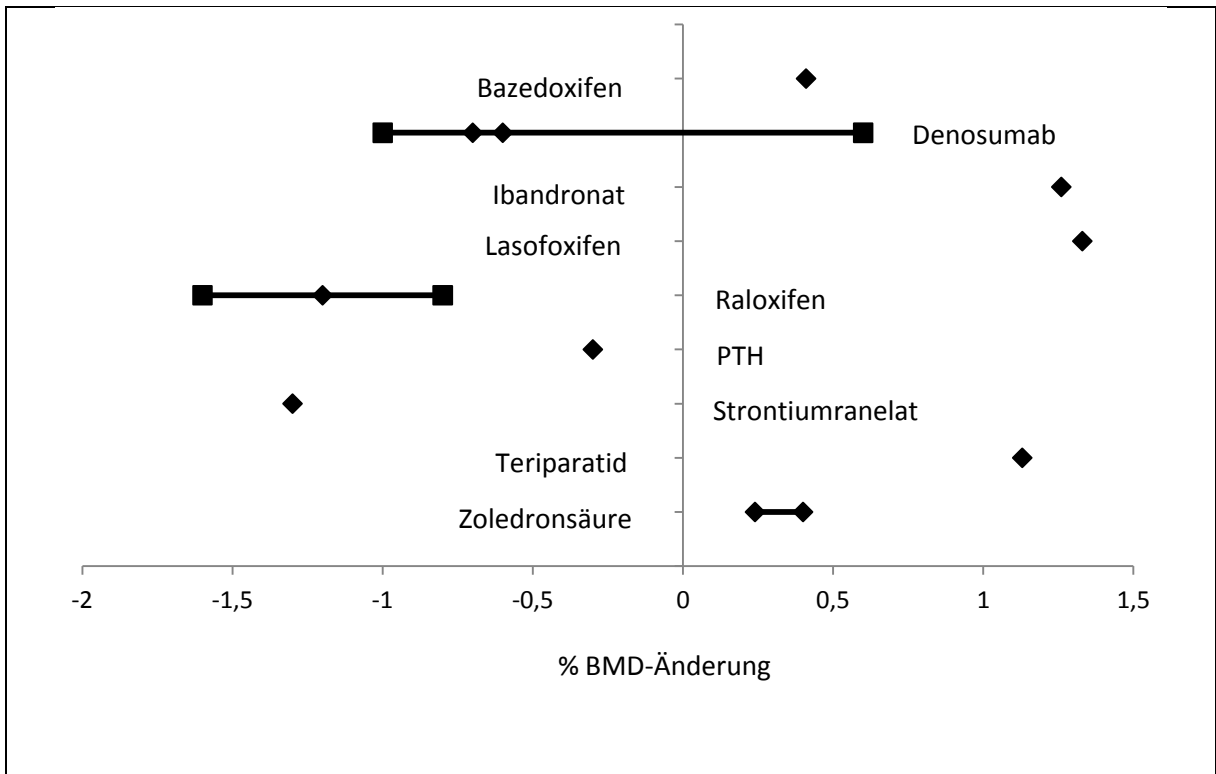


Abbildung 3.2.5.a: Osteoporose. Änderung der Knochendichte (BMD) unter Placebo (post-prä) an der Lendenwirbelsäule (LWS) in Prozent des Ausgangswertes.

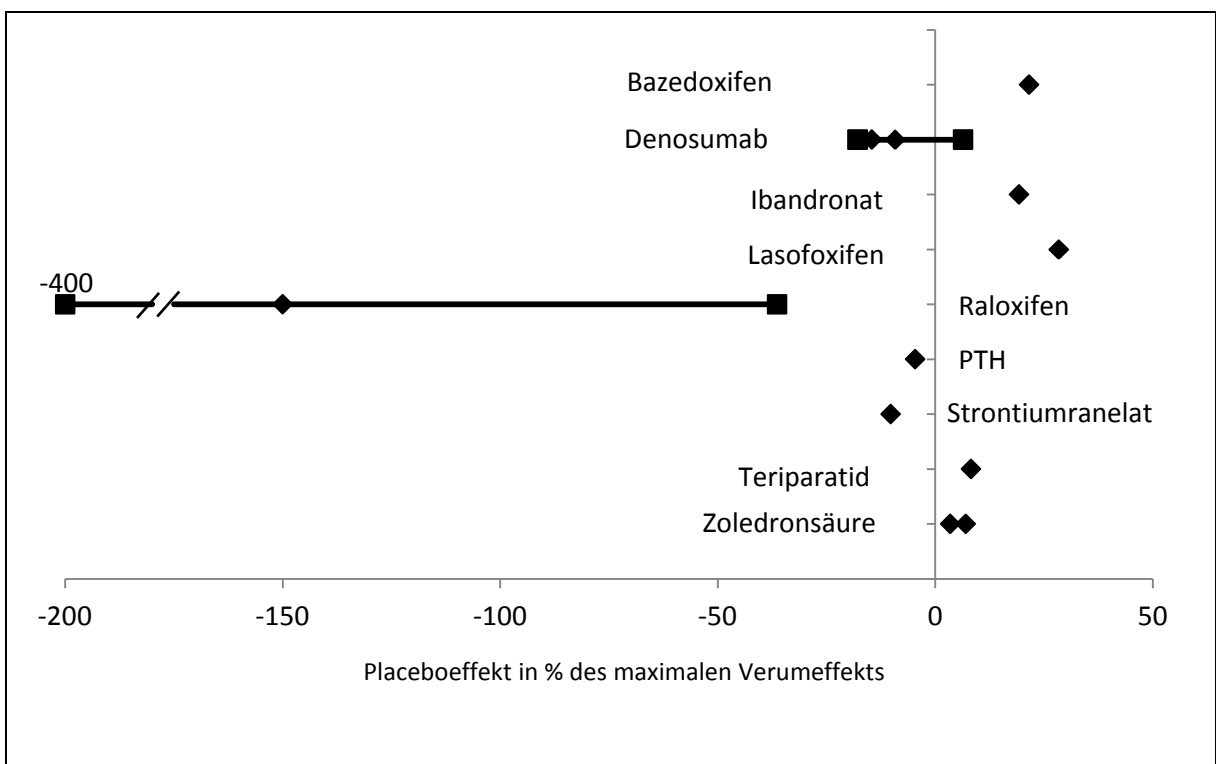


Abbildung 3.2.5.b: Osteoporose. Änderung der Knochendichte (BMD) unter Placebo (post-prä) an der Lendenwirbelsäule (LWS) in Prozent des maximalen Verumeffekts.

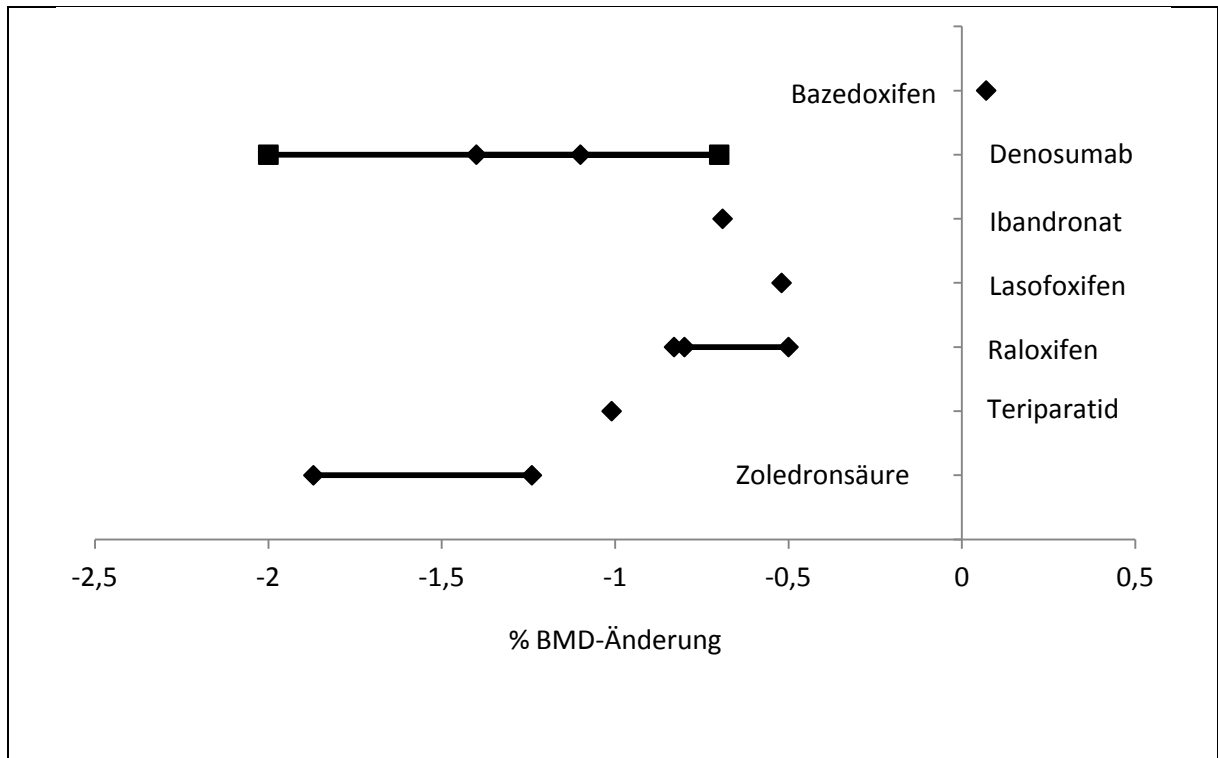


Abbildung 3.2.5.c: Osteoporose. Änderung der Knochendichte (BMD) unter Placebo (post-prä) an der Hüfte (gesamt) in Prozent des Ausgangswertes.

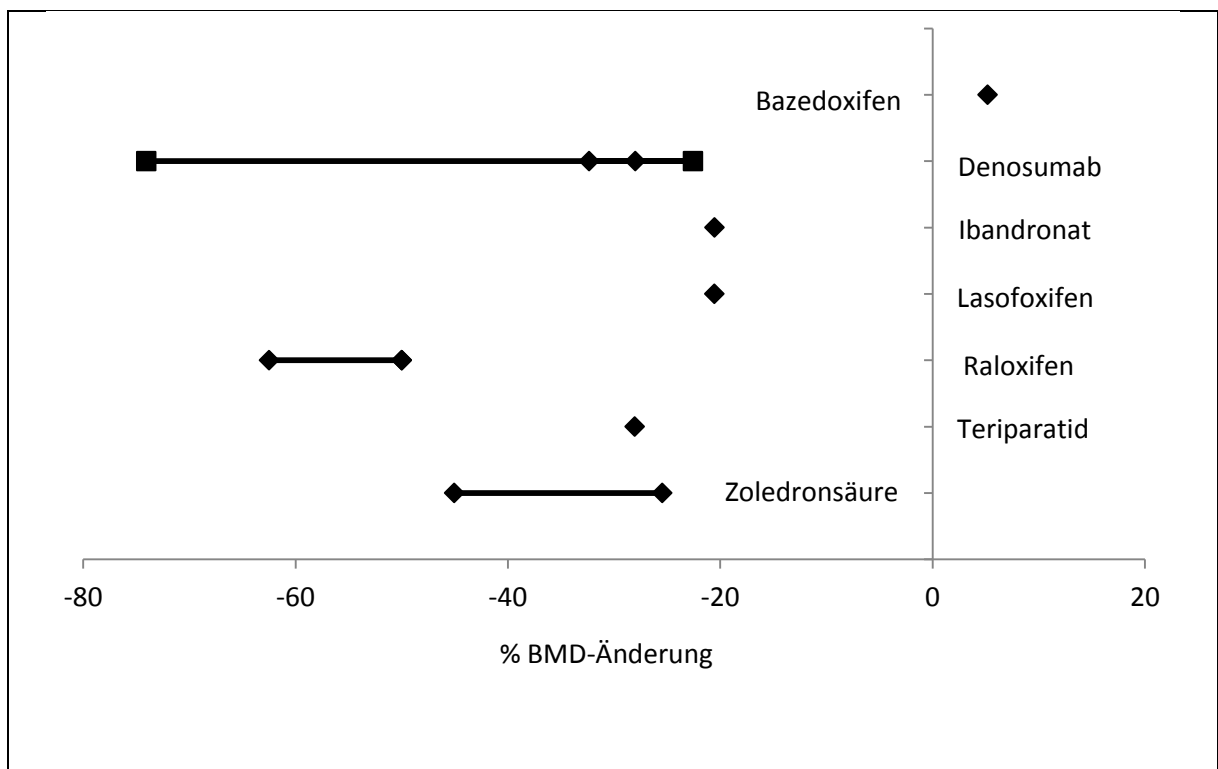


Abbildung 3.2.5.d: Osteoporose. Änderung der Knochendichte (BMD) unter Placebo (post-prä) an der Hüfte (gesamt) in Prozent des maximalen Verumeffekts.

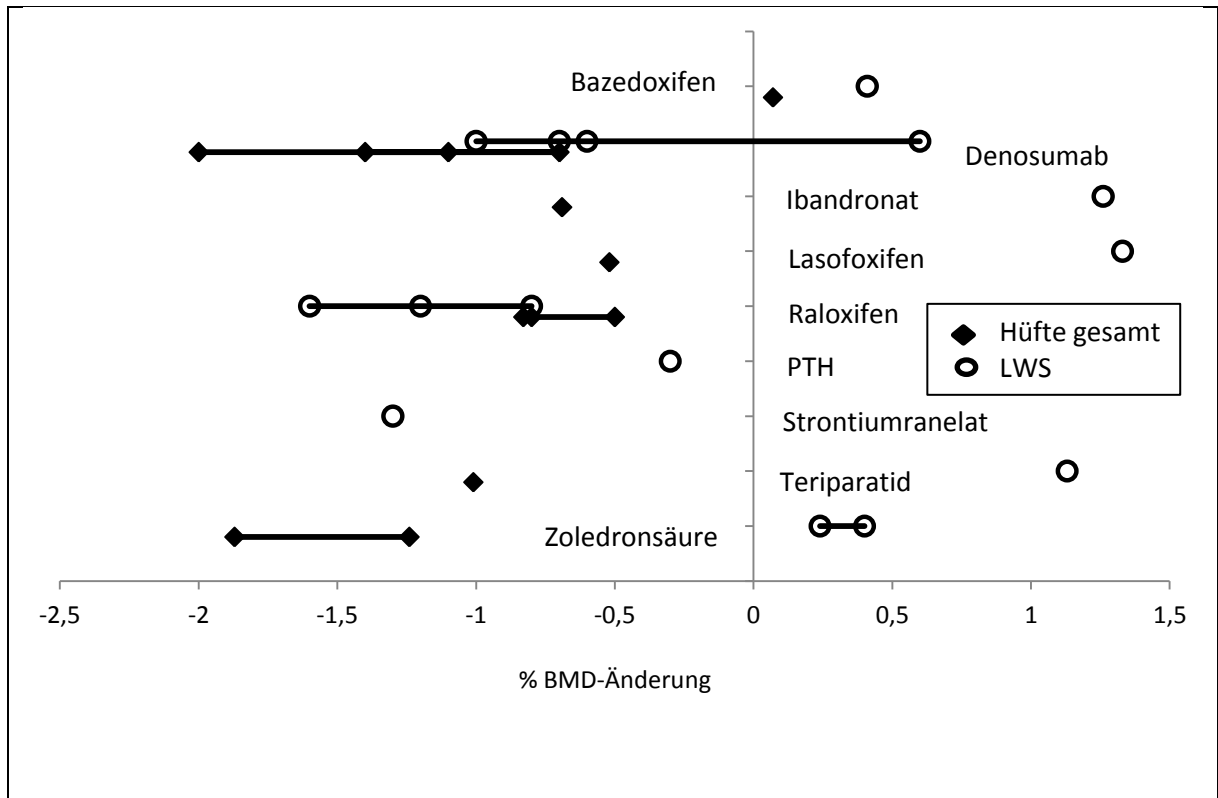


Abbildung 3.2.5.e: Osteoporose. Änderung der Knochendichte (BMD) unter Placebo (post-prä) an der Lendenwirbelsäule (LWS) und Hüfte (gesamt) in Prozent des Ausgangswertes.

### 3.2.6 Partielle Epilepsie

In dieser Indikation konnten Studien von 7 unterschiedlichen Arzneimitteln mit insgesamt 1539 Patienten unter Placebo analysiert werden. Pro Arzneimittel lagen Daten von bis zu 3 Studien vor; insgesamt wurden die Daten zu 19 Studien ausgewertet. In allen Studien wurde Placebo als Add-on zu der bestehenden Therapie gegeben. 17 Studien wurden kontrolliert über 12 (13) Wochen durchgeführt, je eine über 8 Wochen und 17 Wochen. Berichtet werden hier als Endpunkte die Häufigkeit von Respondern (definiert als eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um mehr als 50 %) sowie die Anfallshäufigkeit unter Placebo, die als Reduktion der Anfälle in % des Ausgangswertes vor Behandlung angegeben wird.

Beide Endpunkte werden für die Mehrzahl der Arzneimittel (5 Arzneimittel) und für die Mehrzahl der Studien (16 Studien) berichtet; einzig für die 3 Studien mit Pregabalin liegen Daten nur zur Häufigkeit von Respondern und nicht für die Anfallshäufigkeit vor. Für den ersten Endpunkt wurde der Placeboeffekt als % der Patienten, die als Responder mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um mehr als 50 % eingestuft wurden (Tabelle 3.2.6.a), wie auch im Vergleich zum maximalen Effekt in der Verumgruppe für die jeweilige Substanz (Tabelle 3.2.6.b als Prozent der Verumresponse dargestellt. Für den zweiten Endpunkt wurde der Placeboeffekt als Anfallshäufigkeit unter Placebo (Reduktion in Prozent des Ausgangswertes vor Behandlung; s. Tabelle 3.2.6.c), wie auch im Vergleich zum maximalen Effekt in der Verumgruppe für die jeweilige Substanz (Tabelle 3.2.6.d) als % der Verumresponse dargestellt. Alle Studien hatten ausschließlich Patienten mit einer Vorbehandlung einbezogen. Aus der Art der Vorbehandlung lassen sich keine Rückschlüsse auf den Schweregrad der Erkrankung ziehen. Daher ist in dieser Indikation die Auswertung des Placeboeffekts nach Schweregrad nicht möglich. Abbildung 3.2.6.a und Abbildung 3.2.6.b lassen eine große Streubreite der Placebowirkung erkennen. Besonders eindrücklich ist, dass im Vergleich zum jeweiligen Verum bis zu 70,2 % (Prozentsatz der Responder) und 60,9 % (Reduktion der Anfallshäufigkeit) von dessen maximalem Effekt erzielt werden kann. Andererseits liegen die niedrigsten Werte bei 11,8 % (Prozentsatz der Responder) und 6,1 % (Reduktion der Anfallshäufigkeit).

Das Ausmaß des Placeboeffekts ist von der Anzahl der Patienten nicht abhängig. Zum Einfluss der Studiendauer kann in dieser Indikation nichts ausgesagt werden, da die Studiendauer überwiegend 12 (13) Wochen betrug (Tabelle 3.2.6.a).

Ergänzend sind in Tabelle 3.2.6.e die Ergebnisse der Medline-Literaturrecherche (05/2008–05/2013) dargestellt.

**Tabelle 3.2.6.a: Partielle Epilepsie. Prozent Responder (% Resp., definiert als >50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit) unter Placebo.**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2		Studie 3	
	% Resp.	Anz. Pat. <sup>+</sup> / Studiendauer (Wo.)	% Resp.	Anz. Pat. <sup>+</sup> / Studiendauer (Wo.)	% Resp.	Anz. Pat. <sup>+</sup> / Studiendauer (Wo.)
Eslicarbazepin	20,2	102/12	18,2	100/12	27,2	84/12
Lacosamid	22	97/12	18,3	104/12	25,8	163/12
Levitiracetam	10,4	100/12	10,8	95/12	16,7	95/12
Perampanel	26,4	121/13	14,7	136/13	17,9	184/13
Pregabalin	9	98/11	6	96/11	14	100/12
Retigabin	25,6	97/8	22,6	152/12	18,9	179/12
Zonisamid	22,3	119/17				

<sup>+</sup> Anzahl von Patienten unter Placebobehandlung

**Tabelle 3.2.6.b: Partielle Epilepsie. Responder (% Resp., definiert als >50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit) unter Placebo in Prozent des maximalen therapeutischen Effektes im jeweiligen Verumarm.**

Arzneimittel	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Eslicarbazepin	45,2	40,7	60,9
Lacosamid	53,4	44,4	62,6
Levitiracetam	24,7	25,7	39,7
Perampanel	70,2	39,1	47,6
Pregabalin	17,6	11,8	27,5
Retigabin	46,1	40,7	34,1
Zonisamid	49,4		

**Tabelle 3.2.6.c: Partielle Epilepsie. Prä-post-Vergleich der Anfallshäufigkeit unter Placebo (Reduktion in Prozent des Ausgangswertes vor Behandlung).**

Arzneimittel	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Eslicarbazepin	16,4	5,8	20,8
Lacosamid	10	20	21
Levitiracetam	6,1	6,8	7,2
Perampanel	21	9,7	10,7
Pregabalin			
Retigabin	22,9	18,9	17,4
Zonisamid	16,9		

**Tabelle 3.2.6.d: Partielle Epilepsie. Prä-post-Vergleich der Anfallshäufigkeit unter Placebo in Prozent des maximalen therapeutischen Effektes im jeweiligen Verumarm.**

Arzneimittel	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Eslicarbazepin	35,3	12,5	44,7
Lacosamid	25	50	52,5
Levitiracetam	15,3	17	18
Perampanel	60,9	28,1	31
Pregabalin	n.a.	n.a.	n.a.
Retigabin	42	34,7	31,9
Zonisamid	38,3		

n.a. = keine Angabe möglich

**Tabelle 3.2.6.e: Partielle Epilepsie. Ergebnisse der Literaturrecherche (05/2008–05/2013).**

Autor	Aktive Behandlung/ Verum	Differenz zum Ausgangswert	Prozent des maximalen Verumeffekts
Aarsland et al., 2009	Memantin	0	0
Olanow et al., 2009	Rasagilin	0,14	-200

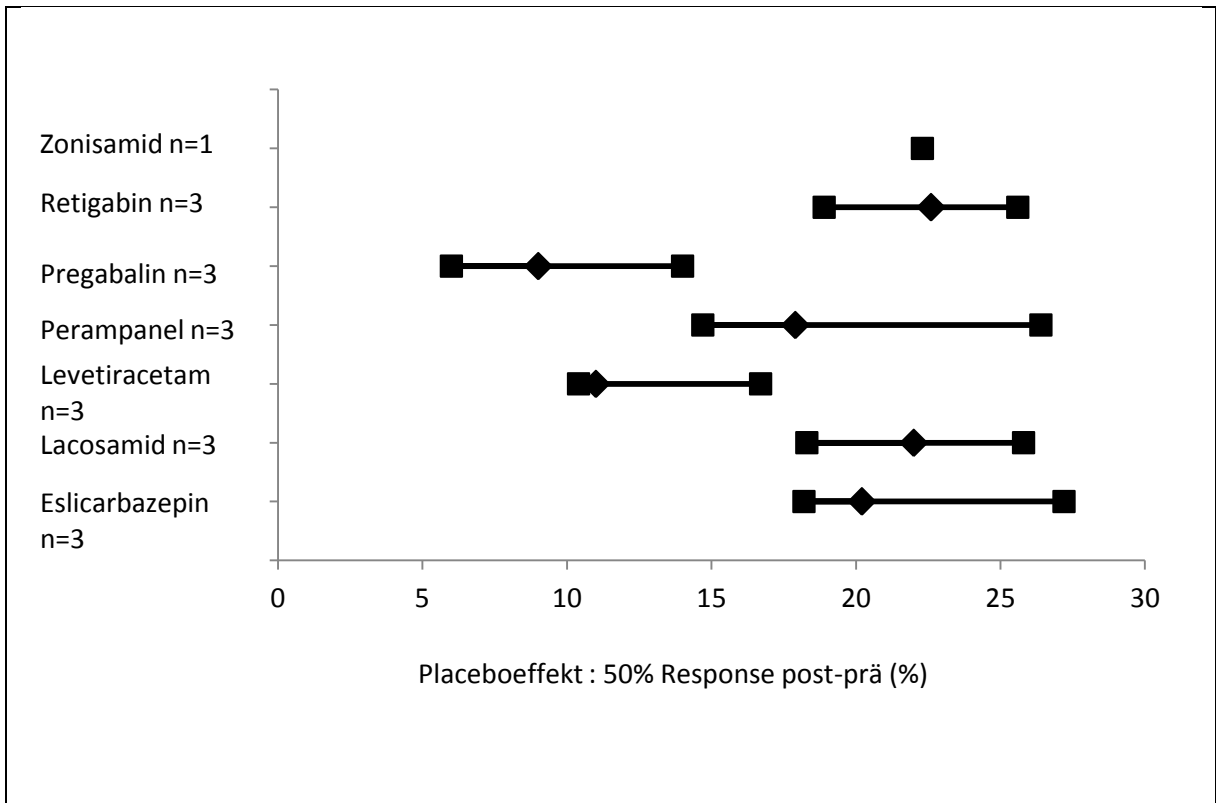


Abbildung 3.2.6.a: Partielle Epilepsie. Responder (in Prozent) auf Placebo (Add-on) ( $\geq 50\%$ -Response).

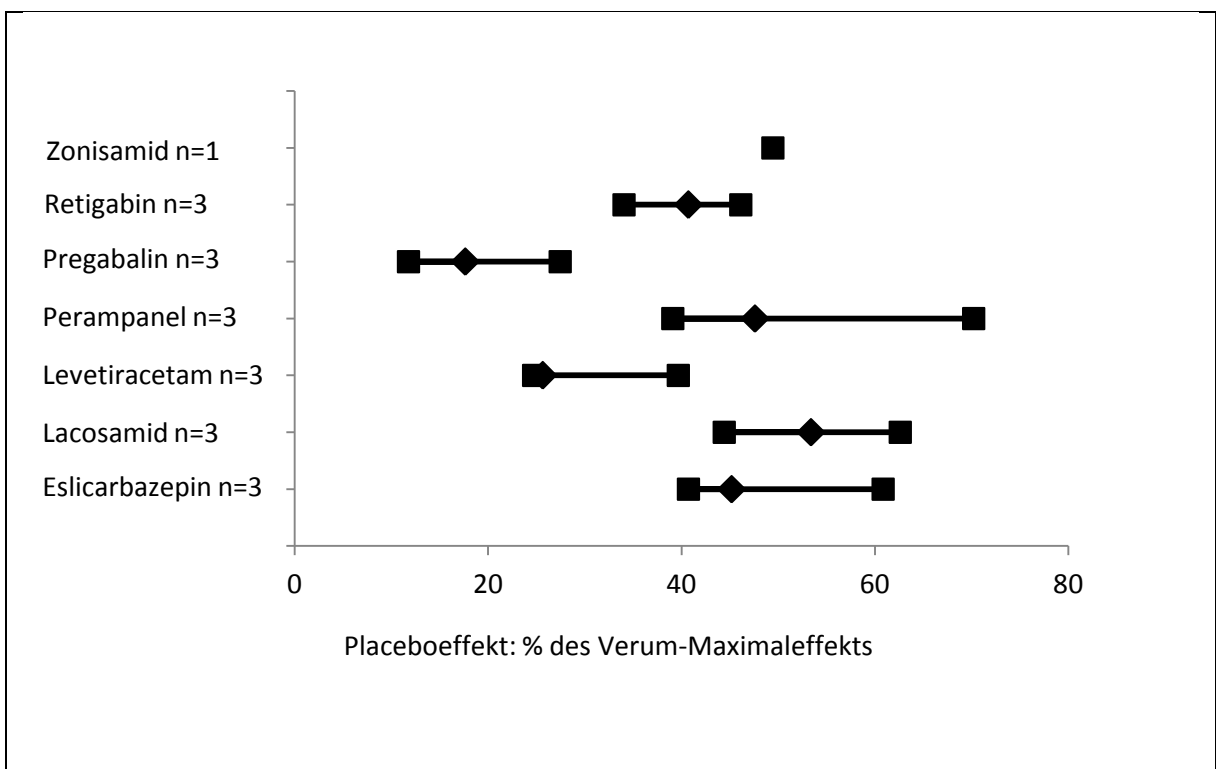


Abbildung 3.2.6.b: Partielle Epilepsie. Responder (in Prozent des Verum-Maximaleffekts) auf Placebo (Add-on) ( $\geq 50\%$ -Response).

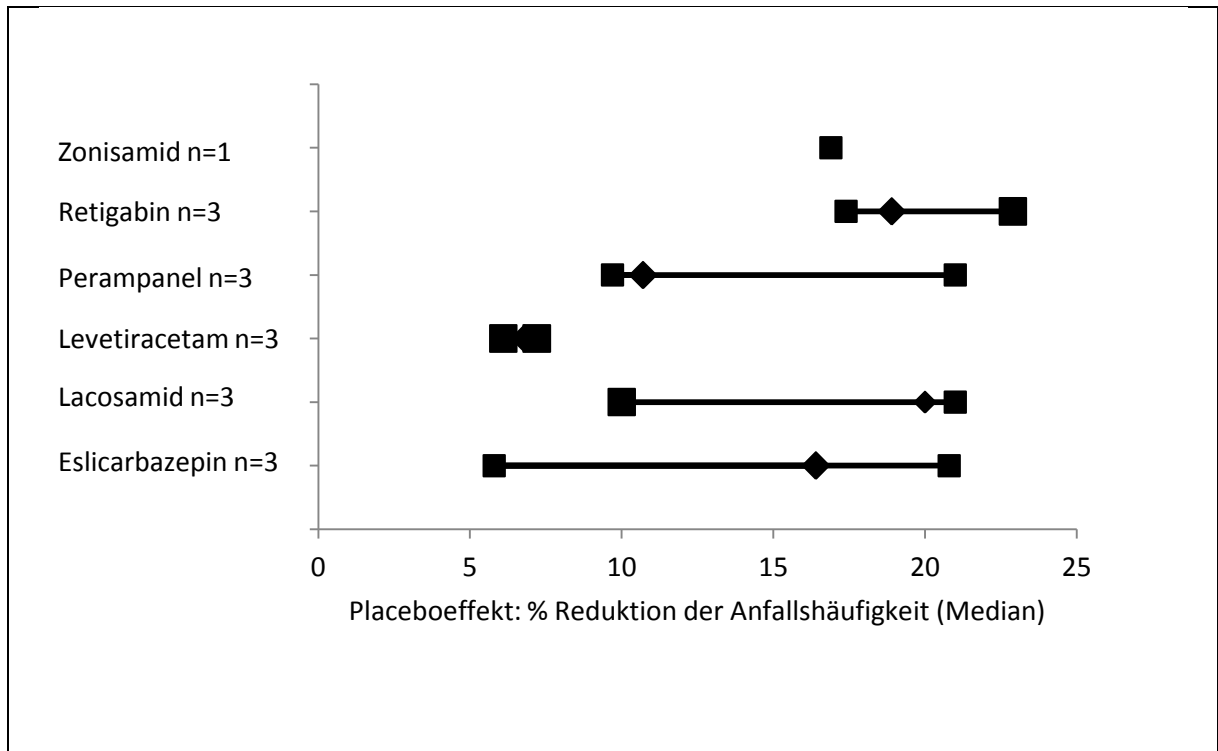


Abbildung 3.2.6.c: Partielle Epilepsie. Reduktion (in Prozent) der Häufigkeit komplexer partieller Anfälle auf Placebo (Add-on) in einer 28-Tage-Periode.

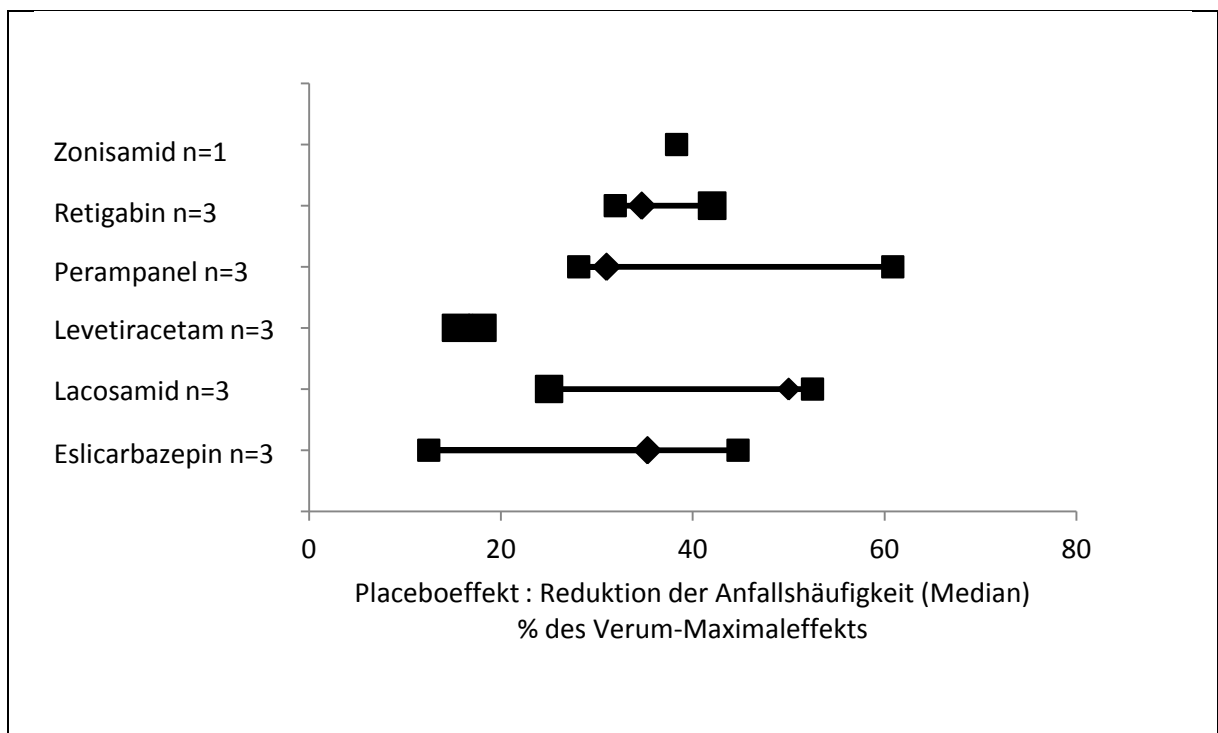


Abbildung 3.2.6.d: Partielle Epilepsie. Reduktion der Häufigkeit komplexer partieller Anfälle auf Placebo (Add-on) in einer 28-Tage-Periode (in Prozent des Verum-Maximaleffekts).



### 3.2.7 Pulmonale Hypertonie

In dieser Indikation konnten Studien von 5 unterschiedlichen Arzneimitteln mit insgesamt 548 Patienten unter Placebo analysiert werden. In allen Studien wurde Placebo als Add-on zu der bestehenden Therapie gegeben. Fünf Studien wurden über 84 Tage, je 2 Studien über 112 und 126 Tage durchgeführt. Pro Arzneimittel lagen Daten zu zwischen 1 und 3 Studien vor. Als Endpunkt wurde die Wegstrecke in Metern, die in sechs Minuten gegangen werden konnte, ermittelt (Six-Minute Walk Test, 6MWT). Dieser Messparameter wurde für alle fünf Arzneimittel mit 9 Studien berichtet. Der Placeboeffekt wurde als Prä-post-Differenz der Wegstrecke in Metern (Tabelle 3.2.7.a) wie auch in % des Maximaleffekts in der Verumgruppe für die jeweilige Substanz (Tabelle 3.2.7.b) dargestellt. In 8 Studien wurden Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie vorwiegend des Schweregrads WHO III einbezogen. In einer Studie wurden vorwiegend Patienten mit Schweregrad WHO II untersucht. Daher ist in dieser Indikation die Auswertung des Placeboeffekts nach Schweregrad möglich.

Es ist besonders zu erwähnen, dass sich in dieser Indikation Patienten unter einer Placebo-behandlung überwiegend verschlechtern, sofern sie eine fortgeschrittene Erkrankung aufweisen (Schweregrad WHO III) und nur in zwei der Studien mit Patienten des Schweregrads WHO III sich die Krankheit in der Beobachtungszeit stabil verhält, während in der einen Studie mit Patienten des Schweregrads II eine deutliche Besserung zu verzeichnen ist. Aus Abbildung 3.2.7.a und Abbildung 3.2.7.b lässt sich eine große Streubreite der Placebowirkung erkennen (zwischen +36 % (Patienten mit Schweregrad WHO II) und -13,4 % (Patienten Schweregrad WHO III)). Die Prä-post-Änderung variiert bei Patienten mit Schweregrad WHO III zwischen -9,2 und 13,4 %. Im Vergleich zum jeweiligen Verum werden -23,2 % (Verschlechterung) bis +60,5 % des maximalen Effektes bei Einbeziehung aller Patienten erzielt. Beschränkt man sich auf Patienten des Schweregrads WHO III, so liegen die Placeboeffekte bei -23,2 % und +22,4 % des jeweiligen maximalen Effektes, der mit dem Verum erzielt werden kann.

Das Ausmaß des Placeboeffekts ist weder von der Anzahl der Patienten noch von der Dauer der Behandlung abhängig.

Ergänzend sind in Tabelle 3.2.7.c die Ergebnisse der Medline-Literaturrecherche (05/2008–05/2013) dargestellt.

**Tabelle 3.2.7.a: Pulmonale Hypertonie. Mittlere Post-prä-Differenz im Six-Minute-Walk-Test (6MWT in m) unter Placebo.**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2		Studie 3	
	$\Delta$ 6MWT (m)	Anz. Pat. <sup>+</sup> / Studiendauer (Wo.)	$\Delta$ 6MWT (m)	Anz. Pat. <sup>+</sup> / Studiendauer (Wo.)	$\Delta$ 6MWT (m)	Anz. Pat. <sup>+</sup> / Studiendauer (Wo.)
Ambrisentan	20,2	102/12	18,2	100/12	27,2	84/12
Bosentan	22	97/12	18,3	104/12	25,8	163/12
Iloprost	10,4	100/12	10,8	95/12	16,7	95/12
Sitaxentan	25,6	97/8	22,6	152/12	18,9	179/12
Tadalafil	22,3	119/17				

<sup>+</sup> Anzahl von Patienten unter Placebobehandlung

**Tabelle 3.2.7.b: Pulmonale Hypertonie. Mittlere Post-prä-Differenz im Six-Minute-Walk-Test (6MWT) in Prozent des maximalen therapeutischen Effektes im jeweiligen Verumarm unter Placebo.**

Arzneimittel	Studie 1	Studie 2	Studie 3
	Post-prä-Diff. 6MWT (%)	Post-prä-Diff. 6MWT (%)	Post-prä-Diff. 6MWT (%)
Ambrisentan	-15,8*	-20,4*	
Bosentan	-8,3*	-11,1*	
Iloprost	-15*		
Sitaxentan	-23,2*	0,8*	60,5**
Tadalafil	22,4*		

\* Patienten überwiegend WHO-Klasse III

\*\* Patienten überwiegend WHO-Klasse II

**Tabelle 3.2.7.c: Pulmonale Hypertonie. Ergebnisse der Literaturrecherche (05/2008–05/2013).**

Autor	Aktive Behandlung/ Verum	Six-Minute-Walk-Test (in m) unter Placebo	
		Differenz zum Ausgangswert	Prozent des maximalen Verumeffekts
Galie et al., 2008a	Ambrisentan	-11	-25,8
Galie et al., 2008b	Bosentan	0,6	18,7
Sandoval et al., 2012	Sitaxentan	34	58,6

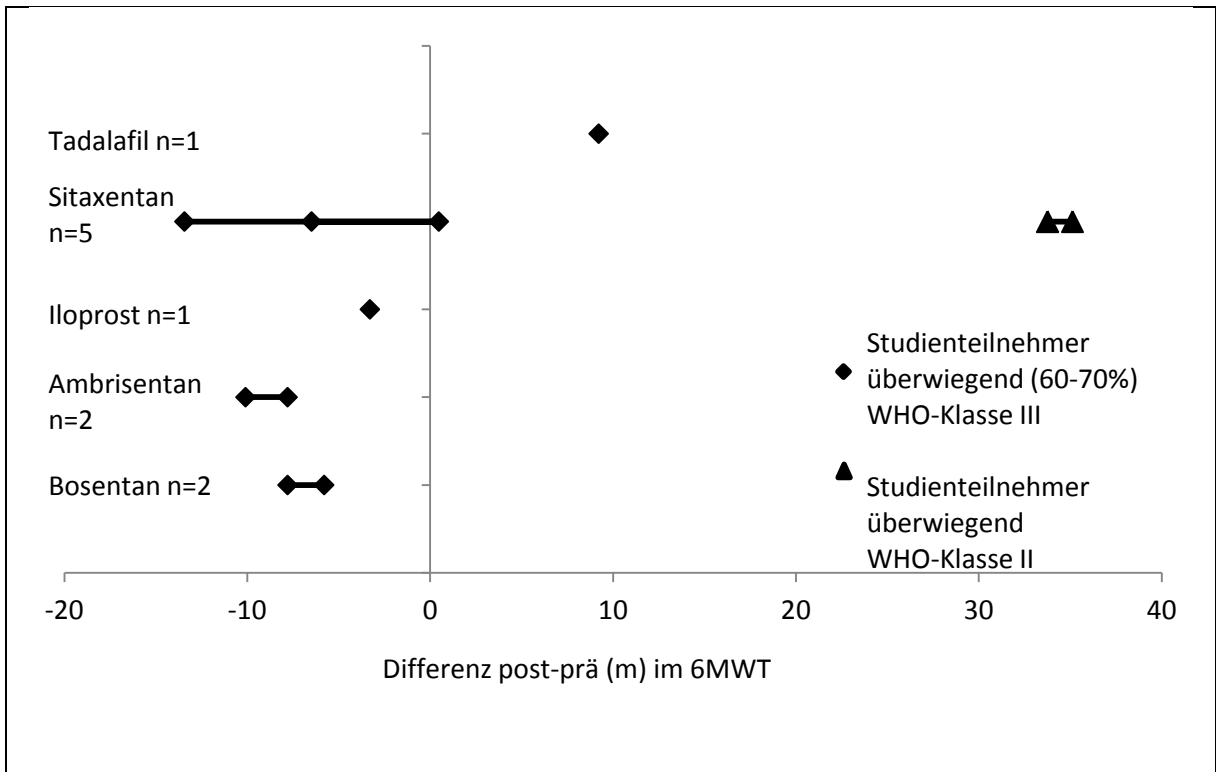


Abbildung 3.2.7.a: Pulmonale Hypertonie. Range der Response (post-prä) auf Placebo in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien (Six-Minute-Walk-Test, 6MWT).

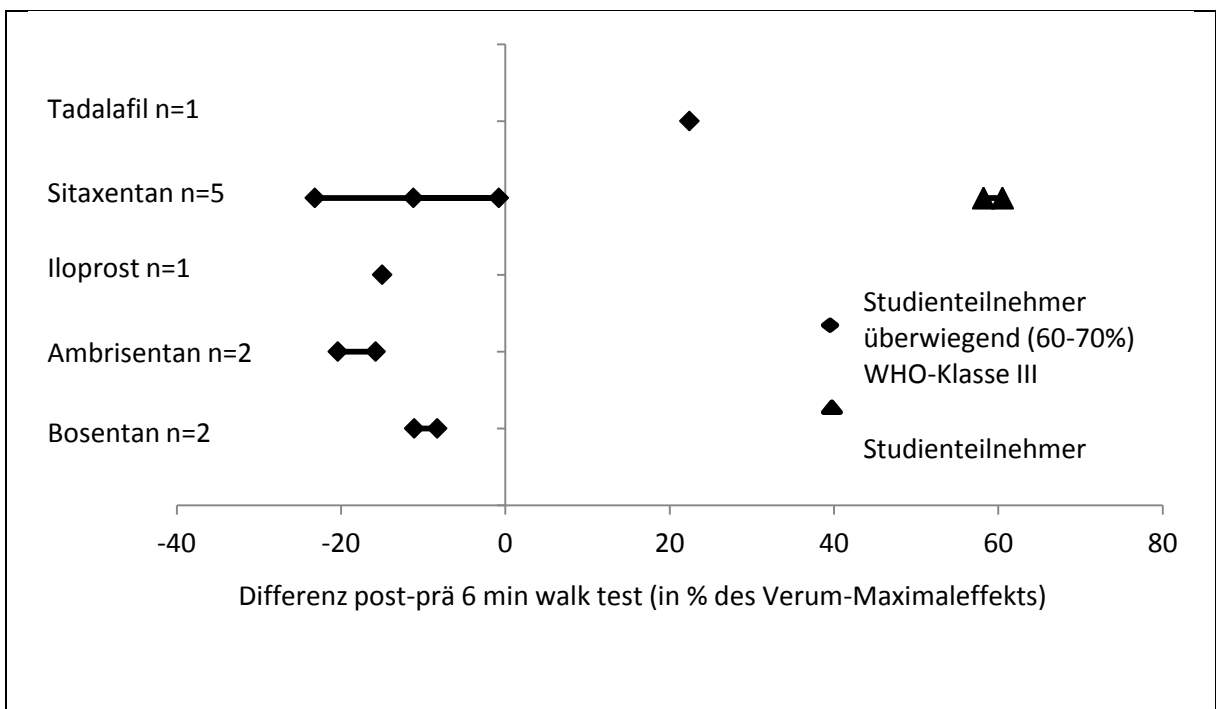


Abbildung 3.2.7.b: Pulmonale Hypertonie. Range der Response (post-prä) auf Placebo in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien (Six-Minute-Walk-Test, 6MWT) in Prozent des Verum-Maximaleffekts.

### 3.2.8 Rheumatoide Arthritis

In dieser Indikation konnten Studien von 9 unterschiedlichen Arzneimitteln mit insgesamt 3782 Patienten unter Placebo analysiert werden. In allen Studien wurde Placebo als Add-on zu der bestehenden Therapie gegeben. Die Studiendauern waren sehr unterschiedlich und betrugen zwischen 57 und 364 Tagen. Pro Arzneimittel lagen Daten von bis zu 5 Studien vor. Insgesamt wurden die Daten zu 28 Studien ausgewertet. Endpunkt in allen Studien ist der ACR, ein Score, der objektiv erfassbare und subjektive Einzelendpunkte enthält, die ungewichtet addiert werden. Berichtet werden als Endpunkte hier die Häufigkeit von Patienten die eine mehr als 20 % Besserung in dem ACR (sog. ACR20) erreichten (Tabelle 3.2.8.a). Weiterhin wurde der Effekt der Placebobehandlung auch als Prozent des maximalen Effekts in der Verumgruppe für die jeweilige Substanz dargestellt (Tabelle 3.2.8.b). Abbildung 3.2.8.a und Abbildung 3.2.8.b lassen erkennen, dass eine große Streubreite der Placebowirkung vorliegt (11 %–35,3 %). Besonders eindrücklich ist, dass im Vergleich zum jeweiligen Verum bis zu 58,7 % des maximalen Effektes erzielt werden kann. Andererseits liegen die niedrigsten Werte bei 11,8 %.

Das Ausmaß des Placeboeffekts ist weder von der Anzahl der Patienten noch von der Dauer der Behandlung (siehe Tabelle 3.2.8.c) abhängig.

Es ergeben sich jedoch aus der Art der Begleitmedikation Hinweise darauf, dass der Schweregrad der Erkrankung einen Einfluss haben könnte (Abbildung 3.2.8.c). Danach scheinen Patienten mit geringgradigerer Erkrankung eine geringere Placeboresponse aufzuweisen.

Ergänzend sind in Tabelle 3.2.8.d die Ergebnisse der Medline-Literaturrecherche (05/2008–05/2013) dargestellt.

**Tabelle 3.2.8.a: Rheumatoide Arthritis. Mittlerer Post-prä-Unterschied einer Placebobehandlung in Prozent der Patienten, die eine Response im ACR20 erreichen. Studiendauer (in Tagen, d) ist zusätzlich angegeben.**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2		Studie 3		Studie 4		Studie 5	
	% Pat.	Dauer (d)	% Pat.	Dauer (d)	% Pat.	Dauer (d)	% Pat.	Dauer (d)	% Pat.	Dauer (d)
Abatacept	29	57	31,3	85	19,5	169	35,3	180	30,6	360
Adalimumab	13,3	168	34,9	168	19,1	182	24	364		
Anakinra	19	84	22	168	27	168				
Certolizumab	16,6	84	8,7	168	9,3	168	22,9	168	13,1	365
Etanercept	11	180	27	180						
Golimumab	33,1	98	16,8	98	20,8	98				
Infliximab	17	378								
Rituximab	18	168	23,3	168						
Tocilizumab	26,5	168	25	168	24,7	364				

**Tabelle 3.2.8.b: Rheumatoide Arthritis. Mittlerer Post-prä-Unterschied einer Placebobehandlung in Prozent des maximalen therapeutischen Effektes im jeweiligen Verumarm. Endpunkt: Prozent der Patienten, die eine Response im ACR20 erreichen. Anzahl der Patienten in den Studien ist angegeben.**

Arzneimittel	Studie 1		Studie 2		Studie 3		Studie 4		Studie 5	
	Anz. Pat. <sup>+</sup>	Dauer (d)	Anz. Pat. <sup>+</sup>	Dauer (d)	Anz. Pat. <sup>+</sup>	Dauer (d)	Anz. Pat. <sup>+</sup>	Dauer (d)	Anz. Pat. <sup>+</sup>	Dauer (d)
Abatacept	47,6	219	51,4	32	32	133	58	119	50,2	36
Adalimumab	20,4	60	53,6	315	29,3	110	36,9	200		
Anakinra	41,3	74	47,8	251	58,7	119				
Certolizumab	21	84	11	127	11,8	109	29	118	16,6	199
Etanercept	15,5	80	38	30						
Golimumab	47,6	219	51,4	32	32	133	58	119	50,2	36
Infliximab	28,8	88								
Rituximab	33	209	42,8	172						
Tocilizumab	43,4	204	41	413	40,5	393				

<sup>+</sup> Anzahl von Patienten unter Placebobehandlung

**Tabelle 3.2.8.c: Rheumatoide Arthritis. Response in Abhängigkeit von Studiendauer und Schweregrad.**

Arzneimittel	Studiendauer (Tage)	% Patienten mit ACR20	Schweregrad
Abatacept	57	29	2
Certolizumab	84	16,6	1
Abatacept	85	31,3	1
Anakinra	84	19	2
Golimumab	98	20,8	1
Golimumab	98	16,8	2
Golimumab	98	33,1	2
Certolizumab	168	9,3	1
Certolizumab	168	8,7	2
Adalimumab	168	13,3	2
Rituximab	168	18	2
Anakinra	168	22	2
Certolizumab	168	22,9	2
Rituximab	168	23,3	2
Tocilizumab	168	26,5	2
Abatacept	169	19,5	3
Tocilizumab	168	25	3
Adalimumab	168	34,9	3
Etanercept	180	11	1
Adalimumab	182	19,1	1
Etanercept	180	27	2
Abatacept	180	35,3	2
Certolizumab	365	13,1	2
Infliximab	378	17	2
Adalimumab	364	24	2
Tocilizumab	364	24,7	2
Abatacept	360	30,6	3
Anakinra	168	27	n.a. <sup>+</sup>

<sup>+</sup> keine Angabe möglich

Tabelle 3.2.8.d: Rheumatoide Arthritis. Ergebnisse der Literaturrecherche (05/2008–05/2013).

Autor	Aktive Behandlung/ Verum	ACR20-Response unter Placebo	
		Differenz zum Ausgangswert	Prozent des maximalen Verumeffekts
Emery et al., 2008	Tocilizumab	10,1	20,2
Genovese et al., 2011	Syk-Kinase-Inhibitor	38,0	Verum nicht wirksam
Kremer et al., 2009	JAK-Inhibitor	29,2	35,9
Smolens et al., 2009	Golimumab	18,0	51,4
Stock et al., 2012	P2X7-Rezeptorantagonist	34,0	Verum nicht wirksam
Weinblatt et al., 2008	Syk-Kinase-Inhibitor	38,0	52,8
Weinblatt et al., 2010	Syk-Kinase-Inhibitor	35,0	52,2

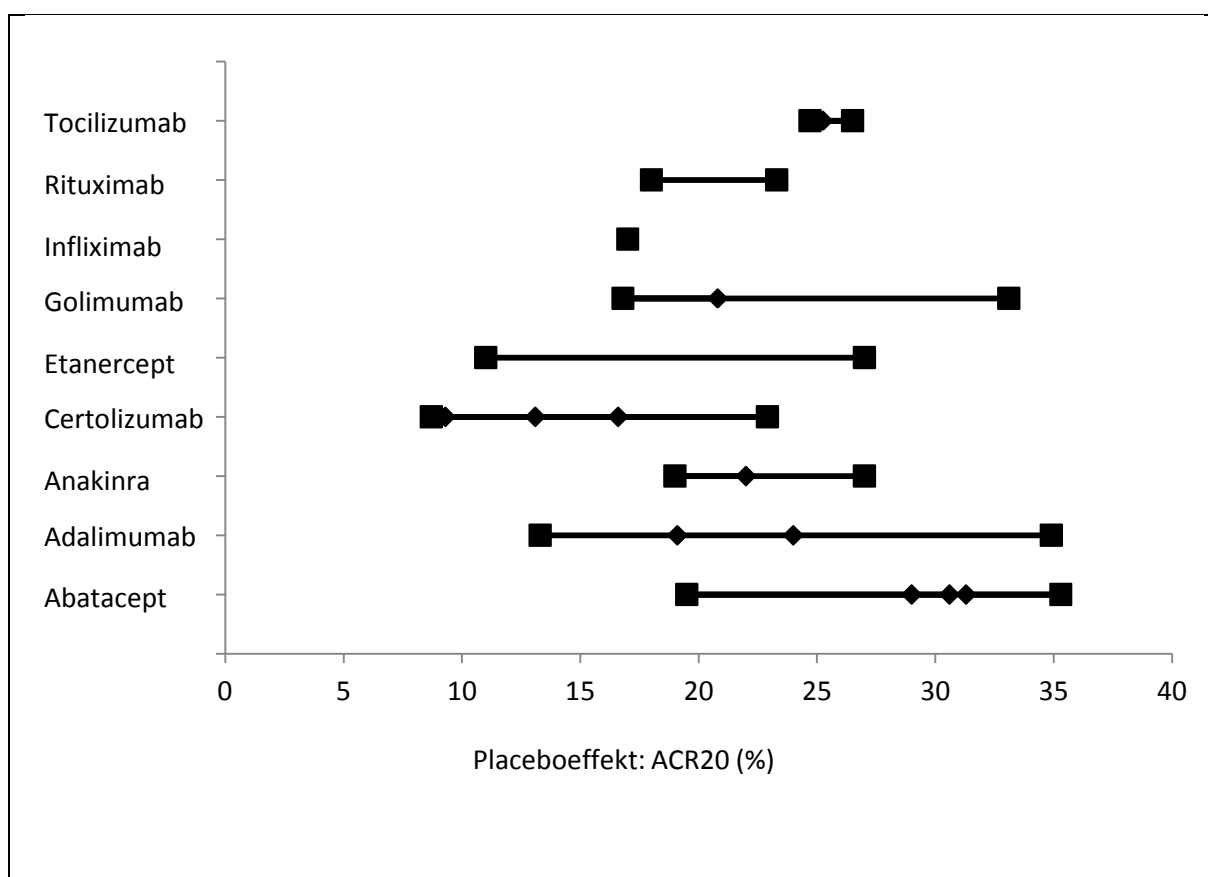


Abbildung 3.2.8.a: Rheumatoide Arthritis. ACR20-Response (post-prä) auf Placebo in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien.

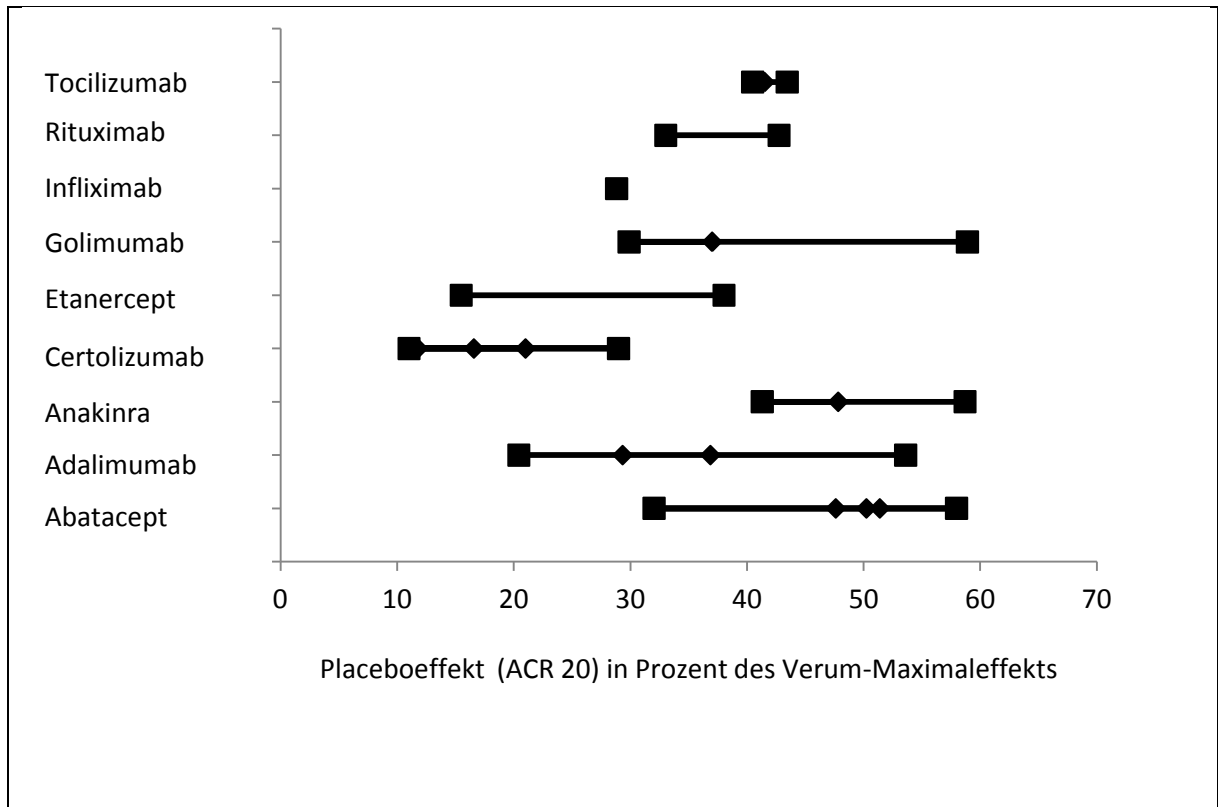


Abbildung 3.2.8.b: Rheumatoide Arthritis. ACR20-Response (post-prä) auf Placebo in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien (in Prozent des maximalen Effekts unter Verum-Behandlung).

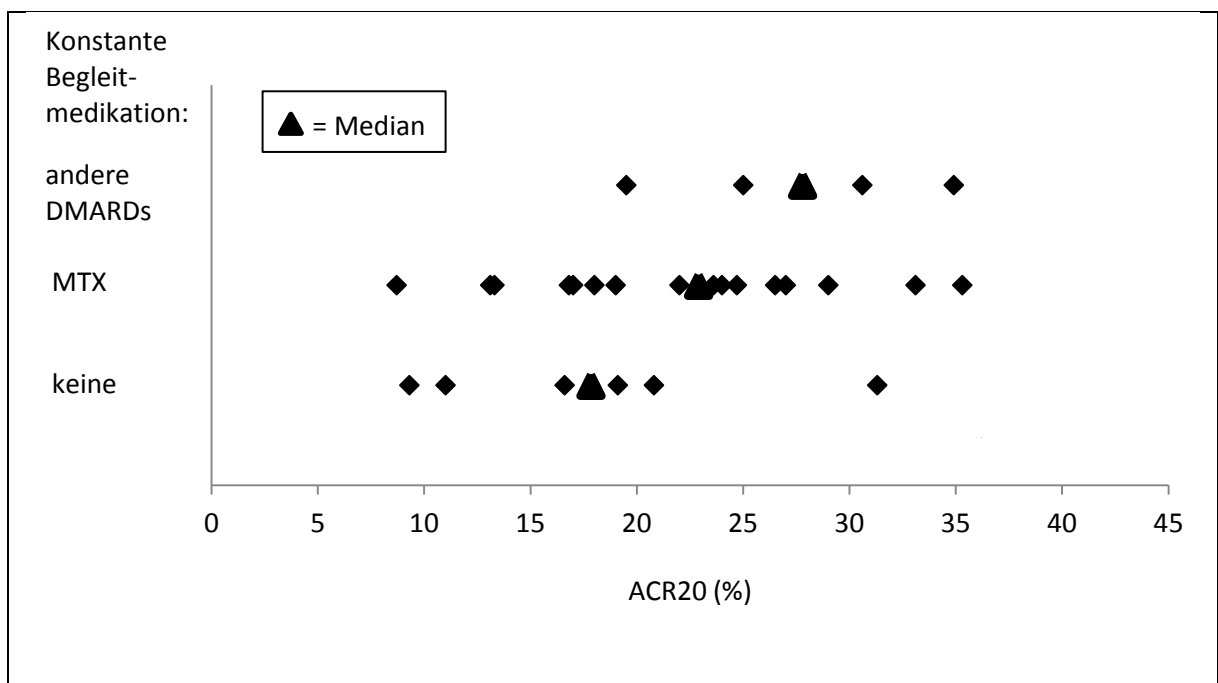


Abbildung 3.2.8.c: Rheumatoide Arthritis: ACR20-Response (post-prä) auf Placebo in den für verschiedene Verum-Substanzen durchgeführten Studien bei unterschiedlicher konstanter Begleitmedikation. DMARDs = Krankheitsmodifizierende Medikamente; MTX = Methotrexat.



### 3.3 Ergebnisse der Literatursuche

Die Medline-Suche nach publizierten klinischen Studien aus dem Zeitraum zwischen 05/2008 und 05/2013, die Placeboeffekte in den Indikationen, deren EPARs ausgewertet wurden, untersuchten, ergab 62 relevante Publikationen (Abbildung 3.3.a). Von diesen entfielen 13 auf arterielle Hypertonie, 4 auf COPD, 10 auf Diabetes mellitus Typ 2, 6 auf M. Parkinson, 5 auf Osteoporose, 7 auf part. Epilepsie, 5 auf pulmonale Hypertonie und 12 auf rheumatoide Arthritis.

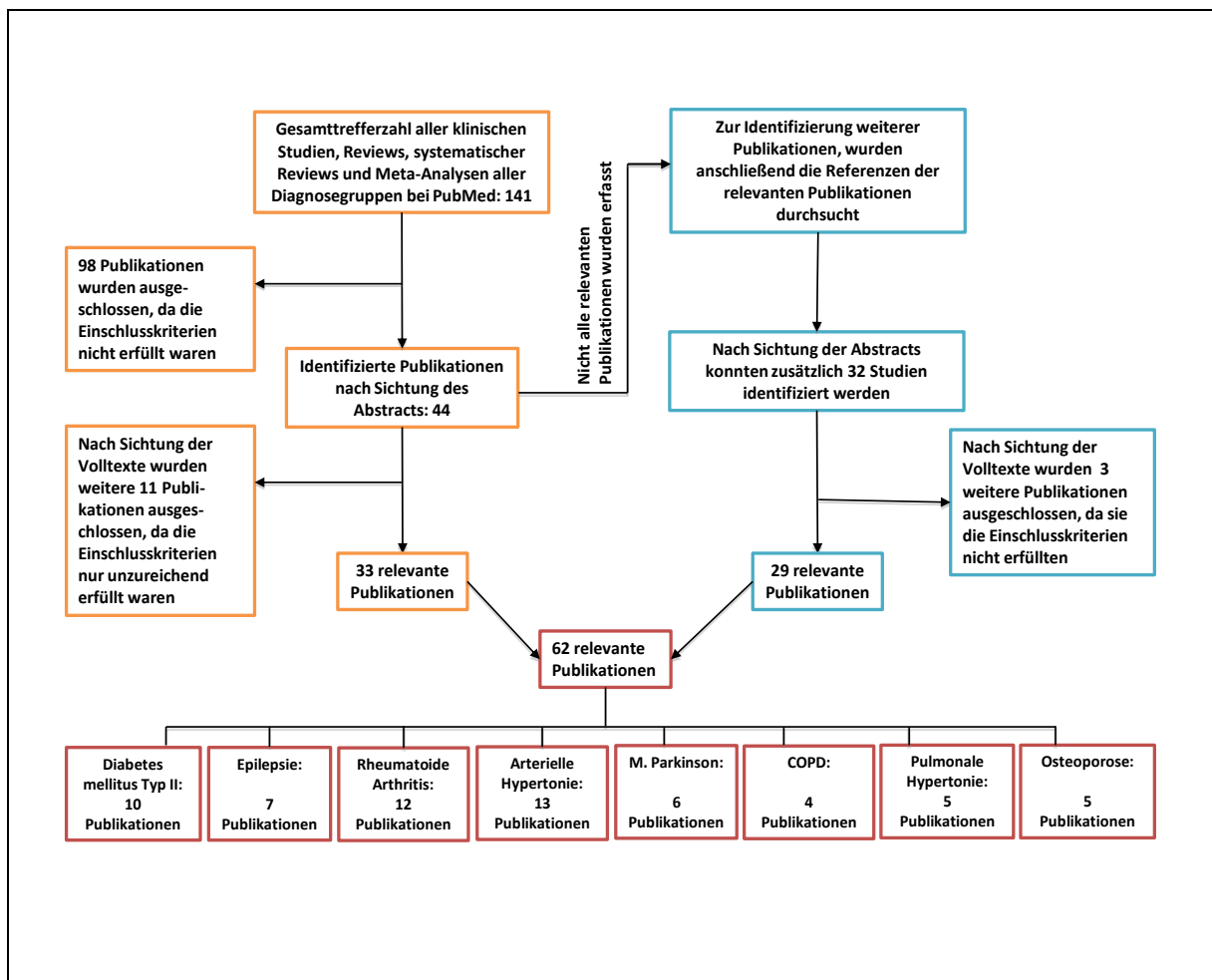


Abbildung 3.3.a: Ergebnisse der Literatursuche für den Zeitraum 05/2008 bis 05/2013) Studien mit Placeboarm.

Die Auswertung dieser Studien lässt erkennen, dass keine von den Zulassungsstudien (EPAR) unterschiedlichen Studien verfügbar waren (Tabelle 3.2.5.e), nicht der gleiche Parameter untersucht wurde Tabelle 3.2.2.c, oder ähnliche Placeboeffektstärken beobachtet werden wie sich aus den EPARs ergeben (Tabelle 3.2.1.c, Tabelle 3.2.2.c, Tabelle 3.2.4.i, Tabelle 3.2.6.e, Tabelle 3.2.7.c und Tabelle 3.2.8.d).

Insofern ergeben sich keine neuen Aspekte aus der Literatur der letzten 5 Jahre, die Erkenntnisse über die aus den EPARs gefundenen beitragen könnten.

Die Suche nach dreiarmigen Studien mit einem Studienarm ohne Behandlung, der den natürlichen Krankheitsverlauf reflektiert, im Zeitraum zwischen 05/2008 und 05/2013 ergab 16 relevante Publikationen (Abbildung 3.3.b). Keine der Studien war in einer der Indikationen durchgeführt worden, deren EPARs ausgewertet wurden. Insofern ist aus dieser Literaturrecherche keine aktuelle Information über den natürlichen Krankheitsverlauf für diese Indikationen zu gewinnen.

Weitere Einzelheiten können Anhang A entnommen werden.

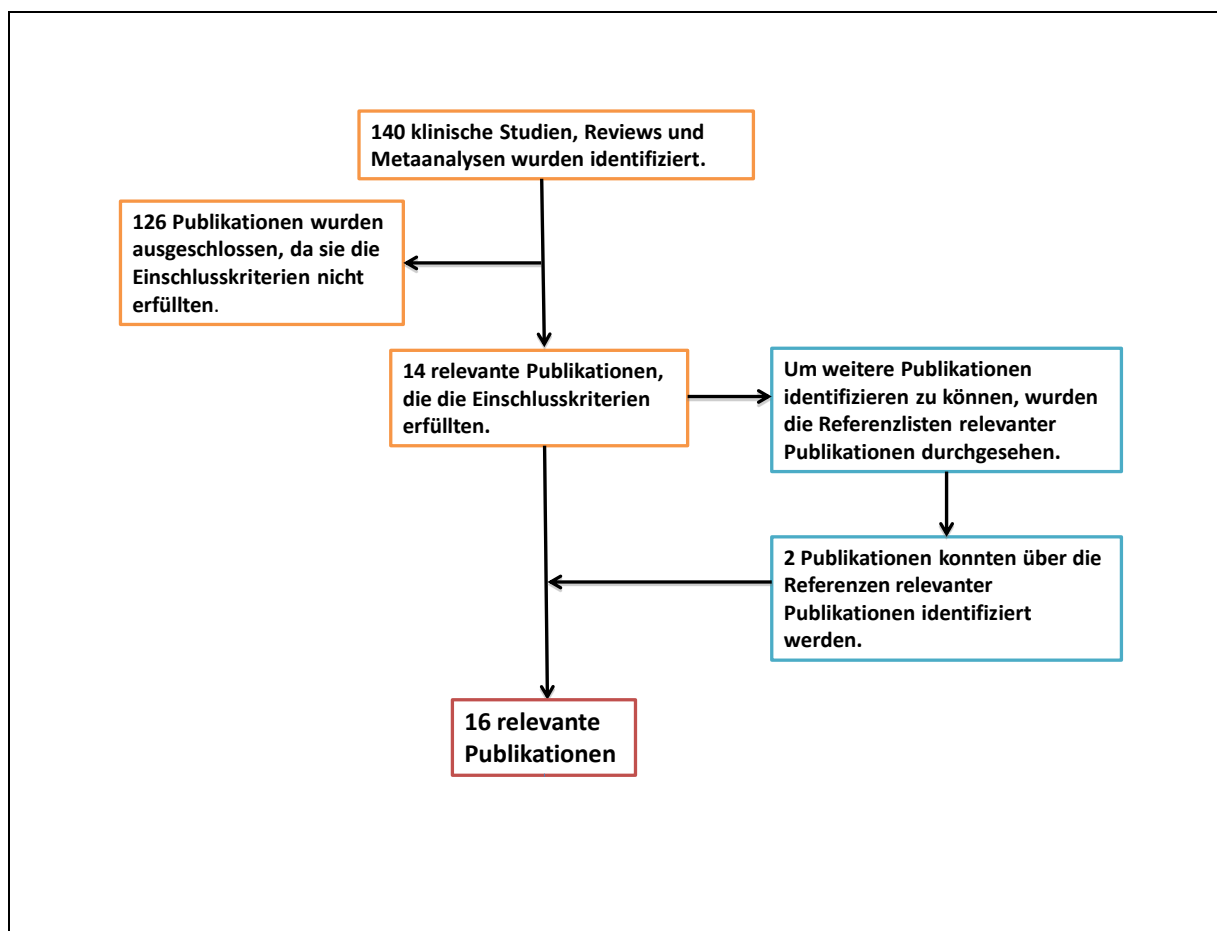


Abbildung 3.3.b: Ergebnisse der Literatursuche für den Zeitraum 05/2008 bis 05/2013) Studien mit Placeboarm.

## 4 Diskussion

Ziel unserer Studie war es, die Größe der Placeboresponse unter krankheitsspezifischen Aspekten untersuchen und Antworten auf folgende Fragen zu geben: A) Gibt es Hinweise, dass die Größe des Placeboeffektes in Therapiestudien verschiedener Krankheiten beziehungsweise Diagnosegruppen differiert? B) Finden sich Hinweise auf die Bedeutung der initialen Krankheitsschwere (Schweregrad, Nonresponse auf First-line-Behandlung)? C) Wirkt Placebo verschieden auf PROs (Patient-Reported Outcomes, z. B. Patientenzufriedenheit) versus objektive Messgrößen? In letzterem Zusammenhang: Ist der Placeboeffekt auf PROs bzw. objektive Messgrößen unterschiedlich stark (Effektgröße) ausgeprägt? Sind Unterschiede in der Effektgröße gemessen mit PROs und objektiven Endpunkten abhängig von der betrachteten Diagnosegruppe?

Als Datengrundlage hatten wir Studien gewählt, die als Zulassung begründende Studien bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) eingereicht wurden. Wir davon gingen davon aus, dass diese Studien nach den gültigen Guidelines der EMA und dementsprechend nach einem Standardprotokoll sowie unter strikten Qualitätskriterien der Good Clinical Practice durchgeführt worden waren. Somit kann angenommen werden, dass ein methodisch hoher Standard eingehalten wurde. Dies trifft in dieser Weise nicht für Studien zu, die in der Literatur zu finden sind. So wird in dem Cochrane Review von *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* die Qualität der dort einbezogenen Studien als gering eingeschätzt: „The methodological quality of trials was generally mediocre“. Durch unsere Studienauswahl wollten wir unterschiedliche Qualität der Studien als Varianzursache weitgehend reduzieren. Die Annahme einer einheitlichen Durchführung konnte bei den von uns gefundenen Studien bestätigt werden. Die Endpunkte für die Wirksamkeit in einer Indikation waren identisch und wurden mit gleicher Methodik erhoben. Insofern ergaben sich gegenüber der Analyse von nicht-standardisierten Studiendurchführungen bessere Voraussetzungen für eine Analyse der Placeboeffekte. Weiterhin kann festgestellt werden, dass die Anzahl der Patienten, die in den Studien einbezogen waren, deutlich höher lag, als diejenige in den einzelnen Studien, die *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* verwerteten. Die Gesamtzahl der Patienten betrug bei *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* 16.566 Patienten bei 202 Studien in 60 Indikationen, d. h. es lagen pro Indikation im Durchschnitt 3,4 Studien mit je 82 Patienten vor. In unserer Studie haben wir 29.215 Patienten in nur 8 Indikationen mit 121 Studien einbezogen (Tabelle 4.a). Die geringste Patientenanzahl pro Indikation betrug 548 und die höchste 14.999, und im Mittel waren es pro Studie 241 Patienten. Insofern beruhen die in unserer Studie erhobenen Daten auf einer deutlich sichereren Basis.

**Tabelle 4.a: Übersicht über den Datenkörper.**

Diagnose	Anzahl Patienten	Anzahl Arzneimittel	Anzahl Studien
Art. Hypertonie	1.495	5	8
COPD	3.317	4	8
Diabetes mellitus Typ 2	1.176	5	9
M. Parkinson	2.359	5	24
Osteoporose	14.999	9	16
part. Epilepsie	1.539	7	19
pulmonale Hypertonie	548	5	9
rheumatoide Arthritis	3.782	9	28
Summe	29.215	49	121

Ferner haben wir in die Untersuchung auch Studien einbezogen, bei denen ein Placebo als Add-on zu einer vorbestehenden medikamentösen Therapie gegeben wurde. Sicherlich stellt dies eine komplizierende Situation dar; andererseits ist durch die standardisierte, gleichbleibende Therapie eine gleiche Basis in beiden Behandlungsarmen gegeben.

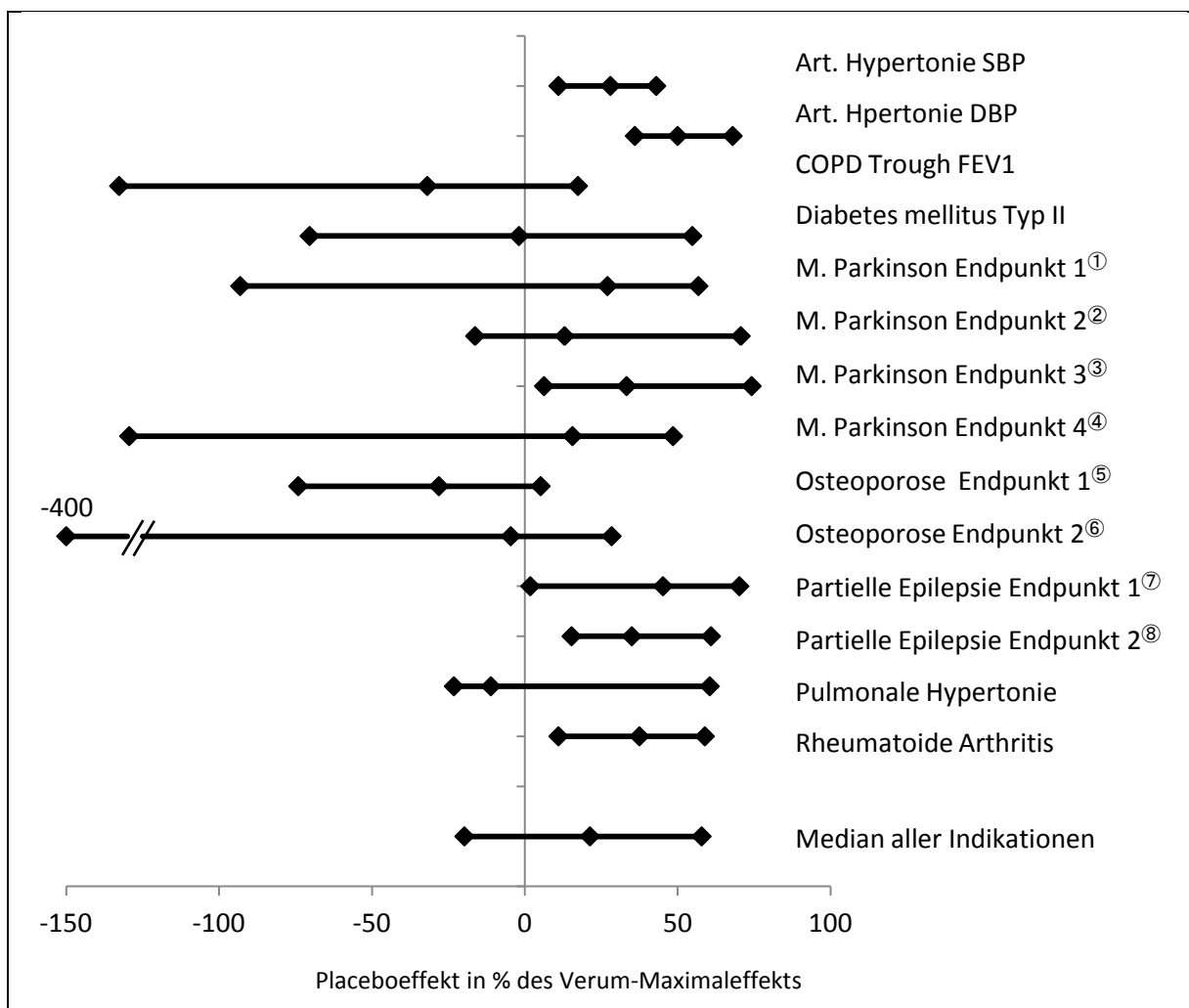
Um die Ergebnisse mit verschiedenen Arzneimitteln innerhalb einer Indikation und die Effekte auch indikationsübergreifend auswerten zu können, haben wir einen Ansatz gewählt, der eine Art von Normierung darstellt, indem wir den Effekt unter Placebo mit dem maximalen Effekt, der in der Studie unter Verum erreicht wurde, skaliert haben. Damit wurde das Ausmaß der Wirksamkeit unter Placebo auf das Ausmaß der maximal gemessenen Wirksamkeit bezogen.

Die Studienergebnisse zeigen, dass eine hohe Variabilität innerhalb einer Indikation existiert. Die vorhandene Literatur zu den Placeboresponses in den verschiedenen Indikationen bestätigen die in den EPARs gefundenen Effektgrößen eindrucksvoll (Tabelle 3.2.1.c, Tabelle 3.2.2.c, Tabelle 3.2.4.i, Tabelle 3.2.6.e, Tabelle 3.2.7.c und Tabelle 3.2.8.d). Auch weitere Literatur, z. T. aus früheren Jahren, steht in Einklang mit den Zahlen, die sich aus unserer Studienauswertung ergeben (*Bae et al., 2011; Burneo et al., 2002; Guekht et al., 2010*). Die Auswertung der Studienergebnisse ermöglicht es, die gestellten Fragen wie folgt zu beantworten.

*A) Gibt es aus unseren Daten Hinweise, dass die Größe des Placebo-Effektes in Therapiestudien verschiedener Krankheiten beziehungsweise Diagnosegruppen differiert?*

Aus der zusammenfassenden Darstellung in Abbildung 4.a lässt sich ableiten, dass der Medianwert des auf die maximale Verumresponse bezogenen Placeboeffektes für drei Indikationen im negativen Bereich liegt und sich damit eine Verschlechterung unter Placebo

darstellt. Dies sind Erkrankungen, für die eine Progredienz mit einem Zeitverlauf innerhalb der Dauer klinischer Prüfungen bekannt ist, nämlich COPD, Osteoporose und pulmonale Hypertonie (siehe im Gegensatz dazu *Krogsbøll et al., 2009*). Die Publikation von *Grundmann et al. (2003)* hat einen ähnlichen Befund mitgeteilt. Für Diabetes mellitus Typ 2 liegt der Medianwert genau bei 0, während für die Indikationen arterielle Hypertonie, M. Parkinson, partielle Epilepsie und rheumatoide Arthritis der Medianwert des Placeboeffektes, bezogen auf den maximalen Verumeffekt, sich im positiven Bereich befindet und damit eine Besserung anzeigt. Somit besteht tatsächlich ein Unterschied in der Größe des Placeboeffektes bei verschiedenen Erkrankungen, in Anhängigkeit von deren natürlichem Verlauf. Aus der Literatur konnte zu dieser Fragestellung kein weiterer Hinweis gewonnen werden; Studien mit einem Arm, der den natürlichen Verlauf der Erkrankung darstellt, ließen sich in der Literatur seit 2008 nicht auffinden.



**Abbildung 4.a:** Ergebnisse der Literatursuche für den Zeitraum 05/2008 bis 05/2013) Studien mit Placeboarm.

*B) Finden sich Hinweise auf die Bedeutung der initialen Krankheitsschwere (Schweregrad, Nonresponse auf First-line-Behandlung)?*

Hierzu liegen in unserem Material lediglich Anhaltspunkte in zwei Indikationen vor, nämlich der pulmonalen Hypertonie und der rheumatoiden Arthritis. Bei den übrigen Indikationen war es nicht möglich, direkt aus den Angaben im EPAR oder indirekt auf den Schweregrad der Erkrankung zu schließen. Bei der pulmonalen Hypertonie wurde die Mehrzahl der Studien bei Patienten mit Schweregrad III der WHO durchgeführt. Wie aus Tabelle 3.2.7.a und Tabelle 3.2.7.b hervorgeht, verschlechterten sich diese Patienten in allen 9 Studien, mit Ausnahme einer Studie, in deren Verumarm Tadalafil gegeben wurde. Lediglich in zwei Studien mit dem Verumarm Sitaxentan, in welche Patienten mit Schweregrad II der WHO einbezogen wurden, verbesserte sich die Gehstrecke. In Studien in der Indikation rheumatoide Arthritis kann aufgrund der konstanten Begleitmedikation indirekt auf den Schweregrad geschlossen werden. Die Medianwerte des Anteils der Patienten mit einer ACR 20 % ist bei solchen, die keine konstante Begleitmedikation erhielten, geringer als die bei Patienten mit Methotrexat und anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika, die bei schweren Graden der Erkrankung indiziert sind. Damit sind die Ergebnisse gegenläufig: unter Placebo eine Verbesserung bei geringerer initialer Krankheitsschwere bei der pulmonalen Hypertonie und eine Verbesserung bei Patienten mit höherer initialer Krankheitsintensität bei der rheumatoiden Arthritis.

Der Wert des HbA1c am Beginn der Studie wirkt sich, basierend auf unseren Daten, nicht auf den Effekt von Placebo aus (Abbildung 3.2.3.c).

*C) Wirkt Placebo verschieden auf PROs (Patient-Reported Outcomes, z. B. Patientenzufriedenheit) versus objektive Messgrößen? Ist der Placeboeffekt auf PROs bzw. objektive Messgrößen unterschiedlich stark (Effektgröße) ausgeprägt? Sind Unterschiede in der Effektgröße gemessen mit PROs und objektiven Endpunkten abhängig von der betrachteten Diagnosegruppe?*

In unserer Auswertung haben wir acht Indikationen untersucht. Die Endpunkte, anhand derer in klinischen Studien das Ausmaß der Wirksamkeit bewertet wird, unterliegt bei drei Indikationen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose) objektivierbaren Kriterien, und die Messungen bedürfen nicht der Mitwirkung des Patienten. Bei drei der Indikationen sind mögliche subjektive Einflüsse auf den Endpunkt gegeben. Diese bestehen in Patientenbewertungen bei der partiellen Epilepsie (Antwort auf die Frage: „Hat ein Anfall stattgefunden?“), in der Motivation beim Absolvieren der Gehstrecke bei der pulmonalen Hypertonie und in der Erfassung der FEV1 in der Indikation COPD durch die Notwendigkeit der Mitwirkung des Patienten; dabei können die Messungen als solche objektiv genannt werden können (Anzahl der Anfälle; Gehstrecke in Metern; Volumen des FEV1). Bei der rheumatoiden Arthritis ist von den sieben Kriterien des ACR nur eines ein objektiv messbares Kriterium (C-reaktives Protein), während die übrigen Kriterien mehr oder weniger subjektive

Bewertungen beinhalten. Subjektive Angaben sind ebenso bei den Endpunkten des M. Parkinson entscheidend (UPDRS; On-Time; Off-Time; Dosis des L-Dopa).

Erkrankungen, bei denen überwiegend subjektive wie auch patientenbeeinflusste Parameter als Endpunkte der Wirksamkeit erhoben wurden, wiesen kein größeres Effektausmaß unter der Placebobehandlung auf als Erkrankungen, bei denen die Wirksamkeit anhand objektiver Parameter beurteilt wurde. Diese Erkenntnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)*, die aus ihren Studien die Aussage ableiteten, dass Placeboeffekte für überwiegend subjektive wie auch patientenbeeinflusste Parameter ein größeres Effektausmaß besaßen. Ebenso wenig konnte in den untersuchten Fällen die Aussage von *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* reproduziert werden, dass sich die Effektgrößen zwischen binären und kontinuierlichen Endpunkten unterschieden (siehe Tabelle 4.b). In der von uns gewählten Auswertungsart lassen sich diese Aussagen nicht bestätigen.

**Tabelle 4.b: Analyse des Zusammenhangs zwischen Art des Endpunkts (objektiv/subjektiv sowie binär/kontinuierlich) und der Effektgröße unter Placebo. Objektive Endpunkt 1; objektiver Endpunkt mit subjektiver Beeinflussung 2; subjektiver Endpunkt 3. Einzelheiten siehe Text.**

Objektiver/ subjektiver Endpunkt	Diagnose	Range der Effektgröße unter Placebo, normiert auf den maximalen Effekt unter Verum (%)	Median (%)	Art des Endpunkts (binär/kontinuierlich)
1	Arterielle Hypertonie	12 – 68	43	kontinuierlich
	Diabetes mellitus Typ 2	-20,4 – +54,5	-1,9	kontinuierlich
	Osteoporose LWS	-400 – +28,4	-4,6	kontinuierlich
	Osteoporose Hüfte	-74,1 – +5,2	-28,1	kontinuierlich
2	COPD	-132,7 – +17,4	-31,9	kontinuierlich
	Part. Epilepsie <i>Prozent Responder</i>	1,8 – 70,2	45,2	kontinuierlich
	Part. Epilepsie <i>Anzahl der Anfälle</i>	15,3 – 60,9	35	kontinuierlich
	Pulmonale Hypertonie	-23,2 – +60,5	-11,1	kontinuierlich
	M. Parkinson <i>UPDRS</i>	-93,1 – +56,8	27,1	kontinuierlich
	M. Parkinson <i>On-time</i>	-16,3 – +70,6	13,0	kontinuierlich
	M. Parkinson <i>Off-time</i>	6,3 – 74,2	33,0	kontinuierlich
M. Parkinson <i>L-Dopa-Dosis</i>	-129,4 – +48,5	15,6	kontinuierlich	
3	Rheumatoide Arthritis	11 – 58,9	37,5	binär

Im Hinblick auf die Größe des Placeboeffekts gibt es die theoretische Überlegung, dass sich der Arzneimittelleffekt zum Placeboeffekt addiert (*Bundesärztekammer, 2011; Kirsch, 2000*). Es ist jedoch bekannt, dass in die Antwort auf eine Behandlung der Spontanverlauf der Krankheit, die Regression in Richtung des Mittelwerts („regression to the mean“) und andere Studieneffekte eingehen. Daraus ergibt sich, dass die Effekte im Placebo-Behandlungsarm nicht eigentlich als Placeboeffekte bezeichnet werden können (vgl. *Bundesärztekammer, 2011, S. 5, Abbildung 1; Finnis et al., 2010*). Das Ausmaß des „wahren“ Placeboeffekts stellt sich hingegen dar als der Vergleich der Effekte unter Placebo mit den Effekten unter einer Nicht-Behandlung, die den Spontanverlauf der Erkrankung abbildet.

Die Gruppe von Hróbjartsson untersuchte Effekte bei Patienten, die in eine no-treatment-, eine Placebo- und eine Verum-Gruppe (*Krogsbøll et al., 2009*) bzw. auf eine Placebo- und eine no-treatment-Gruppe (*Hróbjartsson und Gøtzsche, 2010*) randomisiert wurden. In einer Auswertung (*Krogsbøll et al., 2009*) trugen der spontane Krankheitsverlauf zu etwa 24 % und der Placeboeffekt zu etwa 20 % zur Effektgröße der Wirksamkeit unter Verum bei. In der neuen Metaanalyse aus dem Jahr 2010 (*Hróbjartsson und Gøtzsche, 2010*) ermittelten die Autoren keine signifikanten Placeboeffekte (d. h. Nettoeffekte) auf binäre Endpunkte, und nur kleine Effekte in Studien mit kontinuierlichen Endpunkten; Effekte auf objektiv erhobene Endpunkte fielen kleiner aus als auf subjektive Endpunkte (sog. patient-reported outcomes).

Es ist bemerkenswert, dass die Studien, welche die Grundlage für die Schlussfolgerung der Gruppe von Hróbjartsson darstellen, deutlich durch Studien in der Indikation Schmerz, Nausea und Depression bestimmt ist, die den größten Teil der Studien ihres Reviews ausmachen.

Der notwendige Verzicht auf ein methodisches Vorgehen entsprechend dem Vorgehen der Gruppe von Hróbjartsson sehen wir nicht unbedingt als Schwäche an: In der therapeutischen Realität interessiert das theoretisch interessante Konstrukt des „wahren“ Placeboeffektes nicht unbedingt und scheint uns nicht wirklich therapeutisch relevant. Weiterhin ist zu bemerken, dass dreiarmige Studien mit Darstellung des natürlichen Verlaufs einer Erkrankung seit Jahrzehnten aus ethischen Gründen nur in bestimmten Indikationen durchgeführt werden können, und daher die auf diesen Studien beruhenden Aussagen nur von begrenzter Verallgemeinerungsfähigkeit sind. Der natürliche Verlauf in weiteren Indikationen konnte nur in Studien ermittelt werden, die bereits vor langer Zeit durchgeführt wurden, und die daher sicherlich nicht mehr dem heutigen „natürlichen“ Verlauf entsprechen. Insofern hat dieser Ansatz Schwächen und beinhaltet gewisse Verzerrungen.

Es ist zwar einschränkend zu sagen, dass die Anzahl der von uns untersuchten Diagnosen mit acht Diagnosen klein ist, doch ist zu bemerken, dass wir die Effekte in anderen als den bisher untersuchten Indikationen analysiert haben. Es ist deutlich, dass das Ausmaß des Placeboeffektes eine sehr hohe Variationsbreite aufweist – trotz gleicher Studienprotokolle und einer Standardisierung bei der Durchführung der Studien. Es fällt auf, dass das Ausmaß der



Response nach Placebo ein z. T. sehr großes Ausmaß annehmen kann. Der Median des Placeboeffektes aller Studien – auf den maximalen Effekt der individuellen Studie normiert – liegt mit 21,4 % nahe den 20 %, die von *Hróbjartsson und Gøtzsche (2010)* als „wahrer“ Placeboeffekt dargestellt werden. Dennoch ist zu bemerken, dass die Spanne mit weit auseinander liegenden Medianwerten zwischen –19,8 % und +57,9 % groß ist. Es gibt offenbar Studien, in denen der Placeboeffekt sehr groß ist, und Studien, in denen dieser Effekt sogar negativ ausfällt. Ob dies immer der Fall ist und inwieweit Placeboeffekte aus klinischen Studien übertragbar sind, ist eine relevante Frage für den klinischen Alltag.

Die gestellten Fragen lassen sich aus unserer Analyse teilweise beantworten.

Es gibt Hinweise, dass die Größe bei verschiedenen Erkrankungen, in Abhängigkeit von deren natürlichem Verlauf, variiert. Bei Erkrankungen mit einer raschen Progredienz ergeben sich Verschlechterungen unter Placebo, während bei Erkrankungen mit einer weniger raschen Progredienz Besserungen zu verzeichnen sind.

Gegenläufige Ergebnisse wurden für die Krankheitschwere beobachtet: Unter Placebo kam es zu einer Verbesserung bei geringerer initialer Krankheitschwere bei der pulmonalen Hypertonie und zu einer Verbesserung bei Patienten mit höherer initialer Krankheitsintensität bei der rheumatoiden Arthritis. Insofern kann für diese Fragestellung keine Aussage gemacht werden.

Aus unseren Daten erweist sich die Effektgröße des Placeboeffekts als unabhängig von der Art der Messgröße und unterscheidet sich nicht zwischen auf PROs und objektiven Messgrößen. Unterschiede in der mit PROs und objektiven Endpunkten gemessenen Effektgröße sind unabhängig von der betrachteten Diagnosegruppe.

## 5 Literatur

Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 613-618.

Bae EH, Theodore WH, Fregni F, Cantello R, Pascual-Leone A, Rotenberg A. An estimate of placebo effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011 Feb; 20(2): 355-359.

Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, et al. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res.* 2010; 91: 10-19.

Bundesärztekammer. Placebo in der Medizin. Bundesärztekammer (Hrsg.). Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 2011.

Burneo JG, Montori VM, Faught E. Magnitude of the placebo effect in randomized trials of antiepileptic agents. *Epilepsy Behav.* 2002 Dec; 3(6): 532-534.

Chrysant SG, Melino M, Karki S, et al. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther.* 2008; 30: 587-604.

Cummings SR, San MJ, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756-765.

DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1649-1655.

Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Comparison of orlistat treatment and placebo in obese type 2 diabetic patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11: 1971-1982.

Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1516-1523.

Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Mar;12(3):191-204.

Enck P, Klosterhalfen S, Wanser K, Horing B, Zipfel S. The placebo response in clinical trials: more questions than answers *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011 Jun 27; 366(1572): 1889-1895.

European Medicines Agency (EMA). European public assessment reports.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 10: Choice of Control Group in Clinical Trials: Step 5: Note for guidance on choice of control group in clinical trials:

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002925.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf). 2012.

Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 375(9715): 686-95, 2010.

Fonseca VA, Rosenstock J, Wang AC, et al. Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonylurea-based therapy. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1479-1484.

Grundmann N, Lüdtke R, Kübler J, Weihrauch T, Thürmann PA. Cultural differences in the placebo effect. *Focus Altern Complement Ther.* 2003; 8(4): 501.

Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008a; 117: 3010-3019.

Galie N, Rubin L, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008b; 371: 2093-2100.

Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 337-345.

Guekht AB, Korczyn AD, Bondareva IB, Gusev EI. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2010 Jan; 17(1): 64-69

Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia.* 2009; 50: 443-453.

- Hanefeld M, Schaper F, Koehler C, et al. Effect of acarbose on postmeal mononuclear blood cell response in patients with early type 2 diabetes: the AI(I)DA study. *Horm Metab Res.* 2009; 41: 132-136.
- Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD, et al. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology.* 2012; 78: 1959-1966.
- Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4810-4819.
- Hollander PL, Li J, Frederich R, et al. Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2011; 8: 125-135.
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD003974. doi: 10.1002/14651858.CD003974.pub3. Review.
- Kirsch I. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. 2008.
- Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1895-1905.
- Krogsbøll LT, Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Med Res Methodol.* 2009 Jan 5; 9: 1. doi: 10.1186/1471-2288-9.
- Lu Y, Xiao Z, Yu W, et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig.* 2011; 31: 221-229.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1268-1278.
- Oparil S, Chrysant SG, Kereiakes D, et al. Results of an olmesartan medoxomil-based treatment regimen in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10: 911-921.

Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 2361-2371.

Puig JG, Schunkert H, Taylor AA, et al. Evaluation of the dose--response relationship of aliskiren, a direct renin inhibitor, in an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study in adult patients with stage 1 or 2 essential hypertension. *Clin Ther.* 2009; 31: 2839-2850.

Rogers A, Glover SJ, Eastell R. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, trial to determine the individual response in bone turnover markers to lasofoxifene therapy. *Bone.* 2009; 45: 1044-1052.

Rosenstock J, Reusch J, Bush M, et al. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1880-1886.

Sandoval J, Torbicki A, Souza R, et al. Safety and efficacy of sitaxsentan 50 and 100 mg in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012; 25: 33-39.

Shetty N, Friedman JH, Kiebertz K, Marshall FJ, Oakes D. The placebo response in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Clin Neuropharmacol.* 1999; 22(4): 207-212.

Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009; 374: 210-221.

Stock TC, Bloom BJ, Wei N, et al. Efficacy and safety of CE-224,535, an antagonist of P2X7 receptor, in treatment of patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate. *J Rheumatol* 2012; 39: 720-727.

Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3309-3318.

Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC, et al. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1303-1312.

## 6 Anhang A

### 6.1 Systematische Literaturrecherche

**Vorgehen 1:** Suche nach klinischen Studien zwischen 05/2008 und 05/2013, die Placeboeffekte in den Indikationen untersuchten, die in die Auswertung der EPARs einbezogen wurden.

Der Zeitraum ab 05/2008 wurde gewählt, da die Gruppe von Hrobjartsson Übersichtsarbeiten 2009 und 2010 publiziert haben, deren Literaturlauswertung den vorherigen Zeitraum abdeckte.

1. Schritt: Suche nach Publikationen zum Placeboeffekt (or Verknüpfungen)  
AND
2. Schritt: Begrenzung auf klinische Studien  
AND
3. Begrenzung auf Zeitraum von 05/2008-05/2013  
AND
4. Schritt: Beschränkung auf entweder sowohl auf
  - a) Metaanalysen und SysReviews UND
  - b) Bestimmte Diagnosegruppen

**Vorgehen 2:** Suche nach klinischen Studien zwischen 05/2008 und 05/2013, die neben Placeboeffekten auch den natürlichen Verlauf von Krankheiten untersuchten (dritter Arm in der Studie ohne Behandlung) untersuchten, die in die Auswertung der EPARs einbezogen wurden.

Der Zeitraum ab 05/2008 wurde gewählt, da die Gruppe von Hrobjartsson Übersichtsarbeiten 2009 und 2010 publiziert haben, deren Literaturlauswertung den vorherigen Zeitraum abdeckte.

1. Schritt: Suche nach Publikationen zum Placeboeffekt (or Verknüpfungen)  
AND
  2. Schritt: Begrenzung auf klinische Studien  
AND
  3. Begrenzung auf Zeitraum von 05/2008-05/2013  
AND
  4. Begrenzung auf dreiarmlige Studien mit No-treatment- Gruppe
-

Ein- und Ausschlusskriterien:

- a) Einschluss der Studie nach Sichtung des Abstracts nur wenn:
- Arzneimittelstudie
  - Humans
  - An Patienten

## Suchstrings

Folgende Suchstrings wurden entwickelt:

1. Suche nach Placebo Effekt:  
#1 ("Placebo Effect"[Mesh] OR placebo eff\* OR placebo resp\*)
2. Suche nach Diagnosegruppe:
  - a) **Diabetes mellitus Typ II**  
#2 ("Diabetes Mellitus, Type 2" [Mesh] OR (Diabetes Mellitus Type 2) OR (Type-2 Diabetes))
  - b) **Epilepsy**  
#3 ("Epilepsy"[Mesh] OR (epileps\*) OR (epilept\*))
  - c) **Rheumatoid Arthritis**  
#4 ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR (rheumatoid arthritis))
  - d) **Hypertension (arterial hypertension)**  
#5 ("Hypertension"[Mesh] OR (hypertension) OR (arterial hypertension) OR (high blood pressure))
  - e) **Parkinson's disease**  
#6 ("Parkinsonian Disorders"[Mesh] OR (parkinson\*) OR (hypokinetic rigid syndrome))
  - f) **COPD: Chronic obstructive pulmonary disease**  
#7 ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR (COPD) OR (chronic obstructive lung disease) OR (chronic obstructive airway disease) OR (chronic airflow limitation) OR (chronic obstructive respiratory disease))
  - g) **Pulmonal hypertension**  
#8 ("Hypertension, Pulmonary"[Mesh] OR (pulmonary hypertension))
  - h) **Osteoporosis**  
#9 ("Osteoporosis"[Mesh] OR osteoporos\*)
3. Studien, die folgende Kriterien erfüllen:

- a) **Publikationszeitraum:**  
**#10** ("2008/05/01"[PDAT] : "2013/08/01"[PDAT])
- b) **Klinische Studien oder syst. Reviews oder Reviews oder Metaanalysen:**  
**#11** ("Clinical Trial" [Publication Type] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])
4. Finale Suchstrings gegliedert nach Diagnosegruppen:
- a. #1 AND #2 AND #10 AND #11
  - b. #1 AND #3 AND #10 AND #11
  - c. #1 AND #4 AND #10 AND #11
  - d. #1 AND #5 AND #10 AND #11
  - e. #1 AND #6 AND #10 AND #11
  - f. #1 AND #7 AND #10 AND #11
  - g. #1 AND #8 AND #10 AND #11
  - h. #1 AND #9 AND #10 AND #11

### PubMed-Suche: Placebo Effekt

#### Vorgehen 1:

1. Suche nach Placebo Effekt: (n= 5826)  
**#1** ("Placebo Effect"[Mesh] OR placebo eff\* OR placebo resp\*)
2. Begrenzung auf Publikationszeitraum: (n=1764)  
**#2** ("2008/05/01"[PDAT] : "2013/05/31"[PDAT])
3. Studien, die folgende Kriterien erfüllen:
  - c) Clinical Trial: (n=589)  
**#3** (Clinical Trial[ptyp])
  - d) Clinical Trial und/oder syst. Reviews und/oder Reviews und/oder Metaanalysen:  
(n= 997)  
**#4** (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])
4. Begrenzung auf Spezies „humans“, durch Suche nach „other animals“ und anschließendem Ausschluss:  
**#5** ("animals"[MeSH Terms:noexp])
5. Begrenzung auf weitere Diagnosegruppen:



**Finaler Suchstring:**

- a. #1 AND #2 AND #3 NOT #5 (582)
- b. #1 AND #2 AND #4 NOT #5 (965)

**Vorgehen 2**

1. Suche nach Placebo Effekt: (n= 5826)  
#1 ("Placebo Effect"[Mesh] OR placebo eff\* OR placebo resp\*)
2. Begrenzung auf Publikationszeitraum: (n=1764)  
#2 ("2008/05/01"[PDAT] : "2013/05/31"[PDAT])
3. Studien, die folgende Kriterien erfüllen:
  - a) Clinical Trial: (n=589)  
#3 (Clinical Trial[ptyp])
  - b) Clinical Trial und/oder Reviews und/oder syst.Reviews und/oder Metaanalysen:  
(n= 996)

#4 (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])

4. Suche, die Begrenzung auf dreiarmlige Studien mit No-treatment Gruppe vornimmt:  
(n (a)= 69) / n(b)= 137)

#5 ((three-arm\*) OR (no interv\*) OR (usual care\*) OR (no pill\*) OR (no treat\*) OR (untreat\*) OR (non treat\*) OR (no medic\*) OR (unmedic\*) OR (no therap\*) OR (non therap\*) OR (minim\* treat) OR (spontan\* development) OR (spontan\* course) OR (spontan\* improve\*) OR (natural\* development) OR (natural\* course) OR (natural\* improve\*) OR (three group\*) OR (three treatment group\*) OR (three arm\*) OR (3 group\*) OR (3 treatment group\*) OR (3 arm\*) OR (four group\*) OR (four treatment group\*) OR (four arm\*) OR (4 group\*) OR (4 treatment group\*) OR (4 arm\*))

**Finaler Suchstring Vorgehen 2:**

- a. #1 AND #2 AND #3 AND #5
- b. #1 AND #2 AND #4 AND #5

## 6.2 Ergebnis der Literaturrecherche

1. Aarsland D, Ballard C, Walker Z et al.: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 613-618.
2. Barrett B, Brown R, Rakel D et al.: Echinacea for treating the common cold: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 769-777.
3. Barrett B, Brown R, Rakel D et al.: Placebo effects and the common cold: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2011; 9: 312-322.
4. Baulac M, Leon T, O'Brien TJ et al.: A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res* 2010; 91: 10-19.
5. Bejan-Angoulvant T, Baguet JP, Erpeldinger S et al.: The IDEAL study : towards personalized drug treatment of hypertension. *Therapie* 2012; 67: 195-204.
6. Bell KJ, Hayen A, Macaskill P et al.: Monitoring initial response to Angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimens: an individual patient data meta-analysis from randomized, placebo-controlled trials. *Hypertension* 2010; 56: 533-539.
7. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D: Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2012; 53: 512-520.
8. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S: Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD002948.
9. Chrysant SG, Melino M, Karki S et al.: The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther* 2008; 30: 587-604.
10. Chrysant SG, Lee J, Melino M et al.: Efficacy and tolerability of amlodipine plus olmesartan medoxomil in patients with difficult-to-treat hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 730-738.
11. Colagiuri B, McGuinness K, Boakes RA, Butow PN: Warning about side effects can increase their occurrence: an experimental model using placebo treatment for sleep difficulty. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1540-1547.
12. Cummings SR, San MJ, McClung MR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
13. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD et al.: Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 686-696.

14. de Araujo AC, da Silva FG, Salvi F et al.: The management of erectile dysfunction with placebo only: does it work? *J Sex Med* 2009; 6: 3440-3448.
15. de Groot FM, Voogt-Bode A, Passchier J et al.: Headache: the placebo effects in the control groups in randomized clinical trials; an analysis of systematic reviews. *J Manipulative Physiol Ther* 2011; 34: 297-305.
16. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ et al.: The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009; 32: 1649-1655.
17. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al.: Comparison of orlistat treatment and placebo in obese type 2 diabetic patients. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1971-1982.
18. Eastell R, Christiansen C, Grauer A et al.: Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 530-537.
19. Eastell R, Reid DM, Vukicevic S et al.: Effects of 3 years of lasofoxifene treatment on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012; 50: 1135-1140.
20. Emery P, Keystone E, Tony HP et al.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
21. European Medicines Agency. ICH Topic E 10: Choice of Control Group in Clinical Trials: Step 5: Note for guidance on choice of control group in clinical trials: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002925.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf). 2012.
22. Fonseca VA, Rosenstock J, Wang AC et al.: Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonyleurea-based therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1479-1484.
23. Galie N, Rubin L, Hoepfer M et al.: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
24. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al.: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-3019.
25. Galie N, Manes A, Negro L et al.: A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
26. Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME et al.: An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II

study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 337-345.

27. Goldberg RB, Rosenson RS, Hernandez-Triana E et al.: Initial combination therapy with metformin plus colesvelam improves lipoprotein particles in patients with early type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 318-324.

28. Gottwald MD, Aminoff MJ: New frontiers in the pharmacological management of Parkinson's disease. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44: 531-545.

29. Guekht AB, Korczyn AD, Bondareva IB, Gusev EI: Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 64-69.

30. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al.: Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443-453.

31. Hanefeld M, Schaper F, Koehler C et al.: Effect of acarbose on postmeal mononuclear blood cell response in patients with early type 2 diabetes: the AI(l)DA study. *Horm Metab Res* 2009; 41: 132-136.

32. Hauser RA, Auinger P: Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 813-818.

33. Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD et al.: Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1959-1966.

34. Hesser H, Weise C, Rief W, Andersson G: The effect of waiting: A meta-analysis of wait-list control groups in trials for tinnitus distress. *J Psychosom Res* 2011; 70: 378-384.

35. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R: Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4810-4819.

36. Hollander PL, Li J, Frederich R et al.: Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8: 125-135.

37. Hove KD, Brons C, Faerch K et al.: Effects of 12 weeks' treatment with a proton pump inhibitor on insulin secretion, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind prospective placebo-controlled study. *Diabetologia* 2013; 56: 22-30.

38. Howick J, Friedemann C, Tsakok M et al.: Are treatments more effective than placebos? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e62599.

39. Hrobjartsson A, Gotzsche PC: Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003974.

40. Jensen D, Alshail A, Viola R et al.: Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 706-719.
41. Jones G, Sebba A, Gu J et al.: Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88-96.
42. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM et al.: Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2010; 5: e15591.
43. Knebel W, Rao N, Uchimura T et al.: Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of istradefylline in patients with Parkinson disease. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1468-1481.
44. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC et al.: The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1895-1905.
45. Krogsboll LT, Hrobjartsson A, Gotzsche PC: Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9: 1.
46. Law MR, Morris JK, Wald NJ: Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
47. Lee JY, Gobburu JV: Bayesian quantitative disease-drug-trial models for Parkinson's disease to guide early drug development. *AAPS J* 2011; 13: 508-518.
48. Leucht C, Huhn M, Leucht S: Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009138.
49. Lu Y, Xiao Z, Yu W et al.: Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 221-229.
50. Mertens M, Singh JA: Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2009; 36: 1118-1125.
51. Muller T: New small molecules for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 1077-1086.
52. Olanow CW, Rascol O, Hauser R et al.: A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-1278.

53. Oparil S, Chrysant SG, Kereiakes D et al.: Results of an olmesartan medoxomil-based treatment regimen in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich )* 2008; 10: 911-921.
54. Oparil S, Lee J, Karki S, Melino M: Subgroup analyses of an efficacy and safety study of concomitant administration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil: evaluation by baseline hypertension stage and prior antihypertensive medication use. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54: 427-436.
55. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H et al.: Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1971-1981.
56. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2361-2371.
57. Puig JG, Schunkert H, Taylor AA et al.: Evaluation of the dose--response relationship of aliskiren, a direct renin inhibitor, in an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study in adult patients with stage 1 or 2 essential hypertension. *Clin Ther* 2009; 31: 2839-2850.
58. Quessy SN, Rowbotham MC: Placebo response in neuropathic pain trials. *Pain* 2008; 138: 479-483.
59. Rogers A, Glover SJ, Eastell R: A randomised, double-blinded, placebo-controlled, trial to determine the individual response in bone turnover markers to lasofoxifene therapy. *Bone* 2009; 45: 1044-1052.
60. Rosenstock J, Reusch J, Bush M et al.: Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* 2009; 32: 1880-1886.
61. Sandoval J, Torbicki A, Souza R et al.: Safety and efficacy of sitaxsentan 50 and 100 mg in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25: 33-39.
62. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J et al.: Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009; 119: 417-425.
63. Sethi S, Jones PW, Theron MS et al.: Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.
64. Singh D, Smyth L, Borrill Z et al.: A randomized, placebo-controlled study of the effects of the p38 MAPK inhibitor SB-681323 on blood biomarkers of inflammation in COPD patients. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 94-100.
65. Singh JA, Christensen R, Wells GA et al.: Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Sao Paulo Med J* 2010; 128: 309-310.

66. Smith LS, Nelson M, Dolder CR: Certolizumab pegol: a TNF- $\alpha$  antagonist for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 333-342.
67. Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al.: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210-221.
68. Smolen JS, Kay J, Landewe RB et al.: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1671-1679.
69. Stanton AV, Gradman AH, Schmieder RE et al.: Aliskiren monotherapy does not cause paradoxical blood pressure rises: meta-analysis of data from 8 clinical trials. *Hypertension* 2010; 55: 54-60.
70. Stock TC, Bloom BJ, Wei N et al.: Efficacy and safety of CE-224,535, an antagonist of P2X7 receptor, in treatment of patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate. *J Rheumatol* 2012; 39: 720-727.
71. Tachibana Y, Narukawa M: Investigation of influencing factors on higher placebo response in East Asian versus Western clinical trials for partial epilepsy: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 315-324.
72. Thomas GS, Tammelin BR, Schiffman GL et al.: Safety of regadenoson, a selective adenosine A2A agonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (RegCOPD trial). *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 319-328.
73. Tropeano AI, Saleh N, Hawajri N et al.: Do all antihypertensive drugs improve carotid intima-media thickness? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2011; 25: 395-404.
74. Veerus P, Fischer K, Hovi SL et al.: Symptom reporting and quality of life in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial. *BMC Womens Health* 2008; 8: 5.
75. Veerus P, Fischer K, Hakama M, Hemminki E: Results from a blind and a non-blind randomised trial run in parallel: experience from the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) Trial. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 44.
76. We SR, Koog YH, Park MS, Min BI: Placebo effect was influenced by publication year in three-armed acupuncture trials. *Complement Ther Med* 2012; 20: 83-92.
77. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO et al.: Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 119-126.

78. Weinberger MH, Glazer RD, Crikelair NA, Chiang YT: Achieving blood pressure goal: initial therapy with valsartan/hydrochlorothiazide combination compared with monotherapy. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 823-830.

79. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3309-3318.

80. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC et al.: An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1303-1312.

81. Wise RA, Bartlett SJ, Brown ED et al.: Randomized trial of the effect of drug presentation on asthma outcomes: the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 436-438.

82. Zhang W, Robertson J, Jones AC et al.: The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1716-1723.

### **Verschiedene Indikationen**

1. Barrett B, Brown R, Rakel D et al.: Echinacea for treating the common cold: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 769-777.

2. Barrett B, Brown R, Rakel D et al.: Placebo effects and the common cold: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2011; 9: 312-322.

3. Bejan-Angoulvant T, Baguet JP, Erpeldinger S et al.: The IDEAL study : towards personalized drug treatment of hypertension. *Therapie* 2012; 67: 195-204.

4. Colagiuri B, McGuinness K, Boakes RA, Butow PN: Warning about side effects can increase their occurrence: an experimental model using placebo treatment for sleep difficulty. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1540-1547.

5. de Araujo AC, da Silva FG, Salvi F et al.: The management of erectile dysfunction with placebo only: does it work? *J Sex Med* 2009; 6: 3440-3448.

6. de Groot FM, Voogt-Bode A, Passchier J et al.: Headache: the placebo effects in the control groups in randomized clinical trials; an analysis of systematic reviews. *J Manipulative Physiol Ther* 2011; 34: 297-305.

7. Hesser H, Weise C, Rief W, Andersson G: The effect of waiting: A meta-analysis of wait-list control groups in trials for tinnitus distress. *J Psychosom Res* 2011; 70: 378-384.

8. Howick J, Friedemann C, Tsakok M et al.: Are treatments more effective than placebos? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e62599.



9. Hrobjartsson A, Gotzsche PC: Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003974.
10. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM et al.: Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2010; 5: e15591.
11. Krogsboll LT, Hrobjartsson A, Gotzsche PC: Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9: 1.
12. Lee JY, Gobburu JV: Bayesian quantitative disease-drug-trial models for Parkinson's disease to guide early drug development. *AAPS J* 2011; 13: 508-518.
13. Leucht C, Huhn M, Leucht S: Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009138.
14. Quessy SN, Rowbotham MC: Placebo response in neuropathic pain trials. *Pain* 2008; 138: 479-483.
15. Smith LS, Nelson M, Dolder CR: Certolizumab pegol: a TNF- $\alpha$  antagonist for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 333-342.
16. Veerus P, Fischer K, Hovi SL et al.: Symptom reporting and quality of life in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial. *BMC Womens Health* 2008; 8: 5.
17. Veerus P, Fischer K, Hakama M, Hemminki E: Results from a blind and a non-blind randomised trial run in parallel: experience from the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) Trial. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 44.
18. We SR, Koog YH, Park MS, Min BI: Placebo effect was influenced by publication year in three-armed acupuncture trials. *Complement Ther Med* 2012; 20: 83-92.
19. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO et al.: Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 119-126.
20. Wise RA, Bartlett SJ, Brown ED et al.: Randomized trial of the effect of drug presentation on asthma outcomes: the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 436-438.
21. Zhang W, Robertson J, Jones AC et al.: The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1716-1723.
1. Aarsland D, Ballard C, Walker Z et al.: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 613-618.
2. Baulac M, Leon T, O'Brien TJ et al.: A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res* 2010; 91: 10-19.

3. Bejan-Angoulvant T, Baguet JP, Erpeldinger S et al.: The IDEAL study : towards personalized drug treatment of hypertension. *Therapie* 2012; 67: 195-204.
4. Bell KJ, Hayen A, Macaskill P et al.: Monitoring initial response to Angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimens: an individual patient data meta-analysis from randomized, placebo-controlled trials. *Hypertension* 2010; 56: 533-539.
5. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D: Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2012; 53: 512-520.
6. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S: Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD002948.
7. Chrysant SG, Melino M, Karki S et al.: The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther* 2008; 30: 587-604.
8. Chrysant SG, Lee J, Melino M et al.: Efficacy and tolerability of amlodipine plus olmesartan medoxomil in patients with difficult-to-treat hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 730-738.
9. Cummings SR, San MJ, McClung MR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
10. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD et al.: Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 686-696.
11. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ et al.: The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009; 32: 1649-1655.
12. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al.: Comparison of orlistat treatment and placebo in obese type 2 diabetic patients. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1971-1982.
13. Eastell R, Christiansen C, Grauer A et al.: Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 530-537.
14. Eastell R, Reid DM, Vukicevic S et al.: Effects of 3 years of lasofoxifene treatment on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012; 50: 1135-1140.
15. Emery P, Keystone E, Tony HP et al.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
16. Fonseca VA, Rosenstock J, Wang AC et al.: Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonyleurea-based therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1479-1484.

17. Galie N, Rubin L, Hoeper M et al.: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
18. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al.: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-3019.
19. Galie N, Manes A, Negro L et al.: A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
20. Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME et al.: An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 337-345.
21. Goldberg RB, Rosenson RS, Hernandez-Triana E et al.: Initial combination therapy with metformin plus colessevelam improves lipoprotein particles in patients with early type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 318-324.
22. Gottwald MD, Aminoff MJ: New frontiers in the pharmacological management of Parkinson's disease. *Drugs Today (Barc )* 2008; 44: 531-545.
23. Guekht AB, Korczyn AD, Bondareva IB, Gusev EI: Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 64-69.
24. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al.: Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443-453.
25. Hanefeld M, Schaper F, Koehler C et al.: Effect of acarbose on postmeal mononuclear blood cell response in patients with early type 2 diabetes: the AI(I)DA study. *Horm Metab Res* 2009; 41: 132-136.
26. Hauser RA, Auinger P: Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 813-818.
27. Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD et al.: Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1959-1966.
28. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R: Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4810-4819.
29. Hollander PL, Li J, Frederich R et al.: Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8: 125-135.

30. Hove KD, Brons C, Faerch K et al.: Effects of 12 weeks' treatment with a proton pump inhibitor on insulin secretion, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind prospective placebo-controlled study. *Diabetologia* 2013; 56: 22-30.
31. Jensen D, Alshail A, Viola R et al.: Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 706-719.
32. Jones G, Sebba A, Gu J et al.: Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88-96.
33. Knebel W, Rao N, Uchimura T et al.: Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of istradefylline in patients with Parkinson disease. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1468-1481.
34. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC et al.: The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1895-1905.
35. Law MR, Morris JK, Wald NJ: Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
36. Lu Y, Xiao Z, Yu W et al.: Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 221-229.
37. Mertens M, Singh JA: Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2009; 36: 1118-1125.
38. Muller T: New small molecules for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 1077-1086.
39. Olanow CW, Rascol O, Hauser R et al.: A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-1278.
40. Oparil S, Chrysant SG, Kereiakes D et al.: Results of an olmesartan medoxomil-based treatment regimen in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 911-921.
41. Oparil S, Lee J, Karki S, Melino M: Subgroup analyses of an efficacy and safety study of concomitant administration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil: evaluation by baseline hypertension stage and prior antihypertensive medication use. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54: 427-436.

42. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H et al.: Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1971-1981.
43. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2361-2371.
44. Puig JG, Schunkert H, Taylor AA et al.: Evaluation of the dose--response relationship of aliskiren, a direct renin inhibitor, in an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study in adult patients with stage 1 or 2 essential hypertension. *Clin Ther* 2009; 31: 2839-2850.
45. Rogers A, Glover SJ, Eastell R: A randomised, double-blinded, placebo-controlled, trial to determine the individual response in bone turnover markers to lasofoxifene therapy. *Bone* 2009; 45: 1044-1052.
46. Rosenstock J, Reusch J, Bush M et al.: Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* 2009; 32: 1880-1886.
47. Sandoval J, Torbicki A, Souza R et al.: Safety and efficacy of sitaxsentan 50 and 100 mg in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25: 33-39.
48. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J et al.: Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009; 119: 417-425.
49. Sethi S, Jones PW, Theron MS et al.: Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.
50. Singh D, Smyth L, Borrill Z et al.: A randomized, placebo-controlled study of the effects of the p38 MAPK inhibitor SB-681323 on blood biomarkers of inflammation in COPD patients. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 94-100.
51. Singh JA, Christensen R, Wells GA et al.: Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Sao Paulo Med J* 2010; 128: 309-310.
52. Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al.: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210-221.
53. Smolen JS, Kay J, Landewe RB et al.: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1671-1679.

54. Stanton AV, Gradman AH, Schmieder RE et al.: Aliskiren monotherapy does not cause paradoxical blood pressure rises: meta-analysis of data from 8 clinical trials. *Hypertension* 2010; 55: 54-60.

55. Stock TC, Bloom BJ, Wei N et al.: Efficacy and safety of CE-224,535, an antagonist of P2X7 receptor, in treatment of patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate. *J Rheumatol* 2012; 39: 720-727.

56. Tachibana Y, Narukawa M: Investigation of influencing factors on higher placebo response in East Asian versus Western clinical trials for partial epilepsy: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 315-324.

57. Thomas GS, Tammelin BR, Schiffman GL et al.: Safety of regadenoson, a selective adenosine A2A agonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (RegCOPD trial). *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 319-328.

58. Tropeano AI, Saleh N, Hawajri N et al.: Do all antihypertensive drugs improve carotid intima-media thickness? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2011; 25: 395-404.

59. Weinberger MH, Glazer RD, Crikelair NA, Chiang YT: Achieving blood pressure goal: initial therapy with valsartan/hydrochlorothiazide combination compared with monotherapy. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 823-830.

60. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3309-3318.

61. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC et al.: An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1303-1312.